

SESIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA

Neumonía necrotizante

MSc. Dra. Arletis Ferrer Pérez¹, Dra. Claudia Roche Albernas¹, Dr. Luis Alberto Santos Pérez¹, Dra. Maryla Martínez-Fortún Amador¹, Dra. Marisel Rosell Díaz¹, Isadela Ruíz González², Larry Medina Hernández²

¹Hospital Clínico Quirúrgico Universitario "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba

RESUMEN

Se trata de un paciente masculino de 44 años con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial. Fue ingresado por neumonía extrahospitalaria de base derecha, se indicó tratamiento antibiótico y la evolución fue favorable. A los 15 días fue reingresado porque empeoró, se le realizó una tomografía axial computadorizada de alta resolución de tórax que informó, a nivel de las bases pulmonares, varias imágenes hiperdensas bilaterales y periféricas que adoptaban forma nodular, en íntimo contacto con la pleura, con cavitación central. Se pensó en una etiología tumoral y se le realizó una toracotomía; se tomaron muestras de la pleura y el pulmón para biopsia. En la autopsia se evidenció neumonía necrotizante en fase de resolución y un tromboembolismo pulmonar bilateral de ramas gruesas.

Palabras clave: neumonía necrotizante; toracotomía

ABSTRACT

A male patient of 44 years old with a personal pathological history of arterial hypertension. He was admitted for extrahospital pneumonia of right base, it was indicated antibiotic treatment and the evolution was favorable. After 15 days he was re-admitted because he had worsened, it was performed a computerized axial tomography of high-resolution of the thorax that reported, at the level of the lung bases, several bilateral and peripheral hyperdense images that took on nodular shape, in intimate contact with the pleura, with central cavitation. A tumor etiology was considered and a thoracotomy was performed; samples of the pleura and lung were taken for biopsy. At the autopsy, necrotizing pneumonia was found in resolution phase and a bilateral pulmonary thromboembolism of thick branches.

Key words: necrotizing pneumonia; thoracotomy

PRESENTACIÓN DEL CASO

Datos generales:

Ingresó: 26-08-2017 Falleció: 13-10-2017 Estadía: 33 días

Servicios implicados: Medicina Interna y Cirugía.

Paciente masculino, de 44 años de edad, con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial que llevaba tratamiento con enalapril (20mg) e hidroclorotiazida (25mg), de ambas una tableta diaria.

Primer ingreso

Ingresó: 26-08-2017 Egresó: 02-09-2017

Desde hacía tres meses presentaba tos seca en el horario de la noche, pero tres días previos al ingreso comenzó con dolor, de forma de presentación como punta de costado derecho, que no se aliviaba con los cambios de posición y que aumentaba con la tos, los movimientos y la respiración. Asistió al Cuerpo de Guardia del Hospital Clínico Quirúrgico Universitario "Arnaldo Milián Castro" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara; una radiografía de tórax mostró un derrame pleural derecho. Se indicó su ingreso en la Sala de Medicina para realizarle estudios (la primera noche tuvo fiebre de 38°C, que cedió con la administración de dipirona -300mg-, dos tabletas vía oral).

Complementarios indicados al ingreso:

Hemograma:

Hematocrito: 0,42vol%

Leucocitos: $9,8 \times 10^9/l$, polimorfos: 0,60, linfocitos: 0,40

Coagulograma:

Tiempo de sangramiento: 1xminuto

Tiempo de coagulación: 8xminuto

Tiempo de protombina (TP): control 13 segundos, paciente 17 segundos

Tiempo de tromboplastina parcial activado con kaolín (TPTk): control 29 segundos, paciente 29 segundos

Creatinina: 96micromol/l

Proteínas totales: 69,3g/l

Albúmina: 41,8g/l

Amilasa sérica: 54U/I

Se realizó otra radiografía de tórax que informó la presencia de una opacidad homogénea, basal, extensa, de aspecto inflamatorio asociado a un derrame pleural de pequeña cuantía con aplanamiento del hemidiafragma derecho y borramiento del ángulo costofrénico derecho; índice cardiorácico normal; no lesiones óseas. Un ultrasonido de base de pulmón derecho realizado el día 30 no impresionó derrame pleural, por lo que se interpretó como una neumonía extrahospitalaria de base derecha; se le puso tratamiento con ceftriaxona (1g), dos bulbos diarios, y azitromicina (500mg), una tableta diaria. Evolucionó favorablemente y se decidió su egreso a los siete días de estadía, con tratamiento ambulatorio: cefalexina, una cápsula cada ocho horas por cinco días más.

Segundo ingreso

Ingresó: 17-09-2017 Falleció: 13-10-2017

Pasados 15 días de su egreso regresó al hospital y fue admitido nuevamente en la Sala de Medicina por dolor de punta de costado en la base izquierda, en esta ocasión muy intenso, que no mejoraba con la administración de medicamentos. Durante ocho días se mantuvo en la sala estable, afebril, con dolor en punta de costado, no disnea, no cianosis, murmullo vesicular conservado, no estertores, respiración superficial y con frecuencia respiratoria de 25xminuto.

Se le realizaron complementarios:

Hemograma:

Hematocrito: 0,36vol%

Leucocitos: $12,2 \times 10^9/l$, polimorfos: 76,4, linfocitos: 16,3

Conteo de plaquetas: $269 \times 10^9/l$

Coagulograma:

Tiempo de sangramiento: 1xminuto

Tiempo de coagulación: 10xminuto

TP: control 13 segundos, paciente 13 segundos

TPTk: control 28 segundos, paciente 33 segundos

El día 26 se le realizó otra radiografía de tórax que informó imágenes de aspecto nodular en ambas bases pulmonares; se decidió comenzar su estudio.

Se le realizaron múltiples hemocultivos, sin crecimiento bacteriano, y nuevos complementarios:

Conteo de Addis: leucocitos: $0,9 \times 10^6/l$, hematíes: $0 \times 10^6/l$, cilindros: $0 \times 10^6/l$

Virus de inmunodeficiencia humana (VIH): negativo

Urocultivo: menos de 10 000 colonias/ml de orina

Antígeno de superficie para hepatitis B: negativo

VDRL (prueba serológica para la sífilis): no reactiva

Eritrosedimentación: 35mm/h

Glicemia: 3,9mmol/l

Creatinina: 94micromol/l

Transaminasa glutámico pirúvica (TGP): 38,7UI/l

Ganma-glutamil transpeptidasa (GGT): 91 U/l

Proteínas totales: 81g/l

Albúmina: 44,9g/l

Anticoagulante lúpico: negativo

Tomografía axial computadorizada (TAC) de alta resolución de tórax: a nivel de las bases pulmonares se apreciaban varias imágenes hiperdensas (20-36UH), en segmentos basales posterolaterales bilaterales, periféricas, que adoptaban forma nodular, en íntimo contacto con la pleura y medía, la mayor en el hemitórax derecho, 4,9x2,5cm con cavitación central (figura 1). La cavitación de esas imágenes se comprobó a la exploración con ventana de mediastino (figura 2). En cortes más inferiores se observó una imagen hiperdensa, de base pleural amplia, con cavitación central, que se asoció a engrosamiento circunscrito de la pleura adyacente, basal externo izquierdo, así como a pequeño nódulo calcificado basal derecho (figura 3). Pequeño derrame pleural izquierdo, buena permeabilidad traqueobronquial. Adenopatías paratraqueales, con hilio central graso, de aspecto inflamatorio (figura 4).

Ecocardiograma (ECO): no vegetaciones ni alteraciones valvulares, motilidad conservada.

El día 28 se decidió comenzar el estudio de posible metástasis pulmonar con primario desconocido:

Ultrasonido (US) testicular: normal

Ultrasonido abdominal (USA): pequeño derrame pleural izquierdo, vesícula dilatada sin litiasis, colédoco normal, hígado de ecogenicidad normal, sin nódulos, bazo normal, ambos riñones de tamaño normal y buena relación corticomedular, próstata sin alteraciones.

Se decidió realizarle una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de las lesiones del pulmón derecho, pero resultó no útil para diagnóstico.

El día 8 fue trasladado a la Sala de Cirugía para que el Especialista en Cirugía torácica le realizara una toracotomía y la toma de muestra de pleura y de pulmón para biopsia para el estudio de los nódulos. El día 13 sufrió un evento súbito de disnea, hemoptisis y parada cardíaca; se le realizó reanimación cardiopulmonar, pero no se logró la recuperación y falleció.



Figura 1. A nivel de las bases pulmonares en las que se observan imágenes hiperdensas (20-36UH), en segmentos basales posterolaterales bilaterales, periféricas, que adoptan forma nodular, en íntimo contacto con la pleura, algunas, en esta imagen la basal derecha, muestran cavitación central

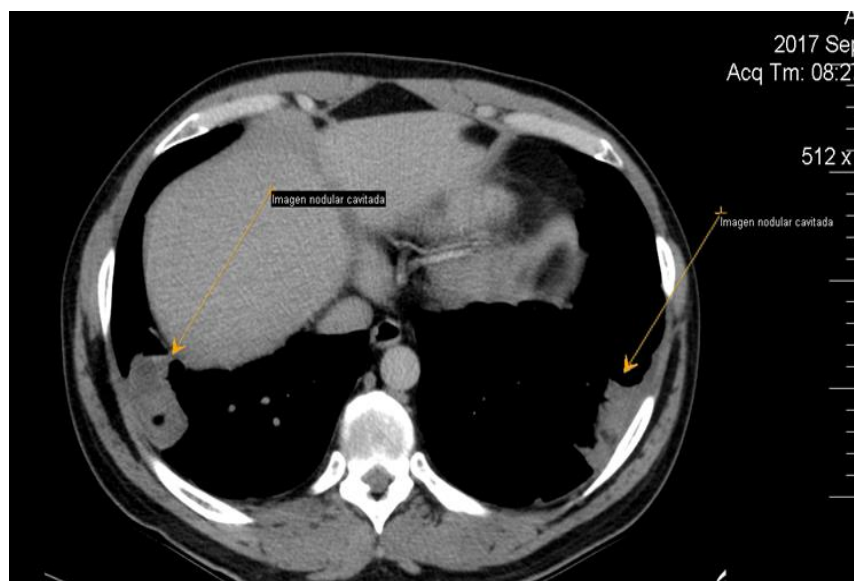


Figura 2. Cavitación de dichas imágenes, que se comprueban mejor a la exploración con ventana de mediastino

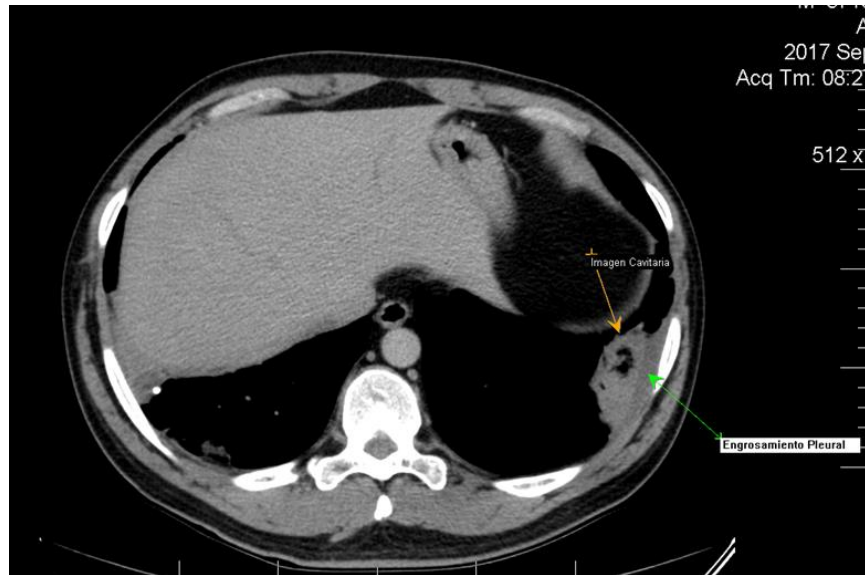


Figura 3. En cortes más inferiores se observa imagen hiperdensa, de base pleural amplia, con cavitación central, que se asocia a engrosamiento circunscrito de la pleura adyacente, basal externo izquierdo, así como pequeño nódulo calcificado basal derecho



Figura 4. Adenopatías paratraqueales, con hilio central graso, de aspecto inflamatorio

DISCUSIÓN CLÍNICA

Dra. Maryla Martínez-Fortún Amador, Especialista de I Grado en Imagenología:

El espectro etiológico de los nódulos pulmonares cavitados incluye una serie de enfermedades.

Causas infecciosas

- Bacterianas: *Klebsiella*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus aureus*, *Neumococo* y *Mycobacterium*
- Fúngicas: aspergilosis, histoplasmosis, criptococosis, mucormicosis y coccidioidomicosis
- Parasitarias: hidatidosis y amebiasis

Neoplásicas

- Carcinoma broncogénico de células escamosas
- Metástasis (tumores epidermoides de cabeza y cuello)
- Linfoma

Inmunológicas

- Granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener)
- Artritis reumatoidea
- Sarcoidosis
- Otras: histiocitosis de células de Langerhans, neumonías criptogénicas y neumoconiosis

Tromboembolismo pulmonar (trombo tumoral, graso, aire, líquido amniótico, sustancias como el talco)

- Embolismo séptico

Dra. Marisel Rosell Díaz, Residente de Medicina Interna:

En un medio como el actual, a pesar de tratarse de un paciente joven, inmunocompetente, con un cuadro radiológico de imágenes cavitadas y derrame pleural, debe considerarse la posibilidad de tuberculosis; no obstante, no existe historia epidemiológica de esta enfermedad. La primera causa sería la de origen infeccioso, seguida por neoplasias como el linfoma.

Larry Medina Hernández, Interno Vertical de Neurología:

Sindrómicamente se está ante un síndrome cardiovascular de hipertensión arterial, un síndrome respiratorio de condensación inflamatoria y un síndrome respiratorio pleural de interposición líquida. En este caso, con una evolución en el tiempo, debe pensarse en causas de condensación pulmonar crónica; con los hallazgos imagenológicos y los antecedentes del paciente la primera posibilidad diagnóstica podría corresponder a una neoplasia maligna, entre ellas: el linfoma, el carcinoma bronquioalveolar y otras enfermedades como el pseudolinfoma. Se descartan las causas de origen medicamentoso como la amiodarona y la adriomicina porque no existen los antecedentes. Otra posibilidad no descartable es la de origen inmunológico como la neumonía organizativa criptogénica y la neumonía eosinofílica crónica.

Dr. Luis Alberto Santos Pérez, Especialista de II Grado en Medicina Interna:

Debe considerarse que este paciente no impresionaba estar agudamente enfermo, solamente se plantean el dolor en punta de costado y las imágenes; difícil, por lo tanto, de definir clínicamente. Ante este cuadro clínico debe

plantearse la posibilidad de enfermedades de naturaleza pleural neoplásica o no neoplásica como probable diagnóstico. En un paciente joven, no fumador, con fiebre, sería una situación común con presentación no común. El primer pensamiento, una neumonía con esta forma de presentación organizada, no al alcance de la radiología y con mala presentación a antimicrobianos, lo que hace difícil la resolución. Con nódulos y cavidades no puede descartarse vasculitis ANCA positivo. La enfermedad de Von Wegener y la etiología tumoral con edad de presentación en jóvenes sería lo más probable, aunque esta última no sería lo más frecuente.

DISCUSIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

MSc. Dra. Arletis Ferrer Pérez, Especialista de I Grado en Anatomía Patológica
Dra. Claudia Roche Albernas, Especialista de II Grado en Anatomía Patológica
Isadela Ruíz González, Interna vertical de Anatomía Patológica

Por los hallazgos anatomopatológicos mostrados en este caso se trató de una neumonía necrotizante en fase de resolución (figuras 5-9), con un estatus postoperatorio de toracotomía con toma de biopsia de pleura y pulmón, que lo llevó a fallecer con un tromboembolismo pulmonar bilateral de ramas gruesas (figura 10).

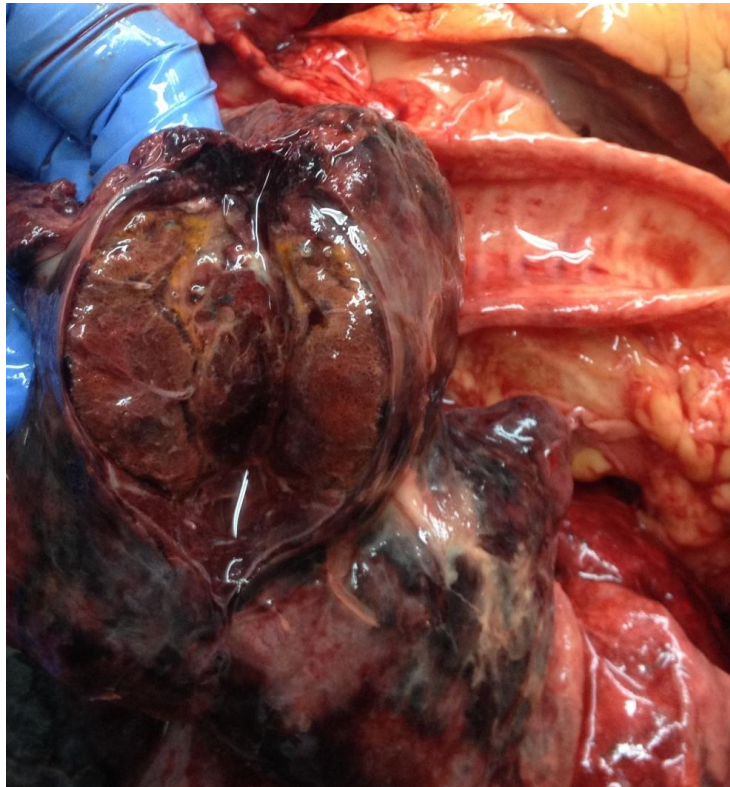


Figura 5. Múltiples nódulos grisáceos, con bordes hiperémicos, bien definidos, con áreas periféricas de color amarillo ocre. Imagen macroscópica

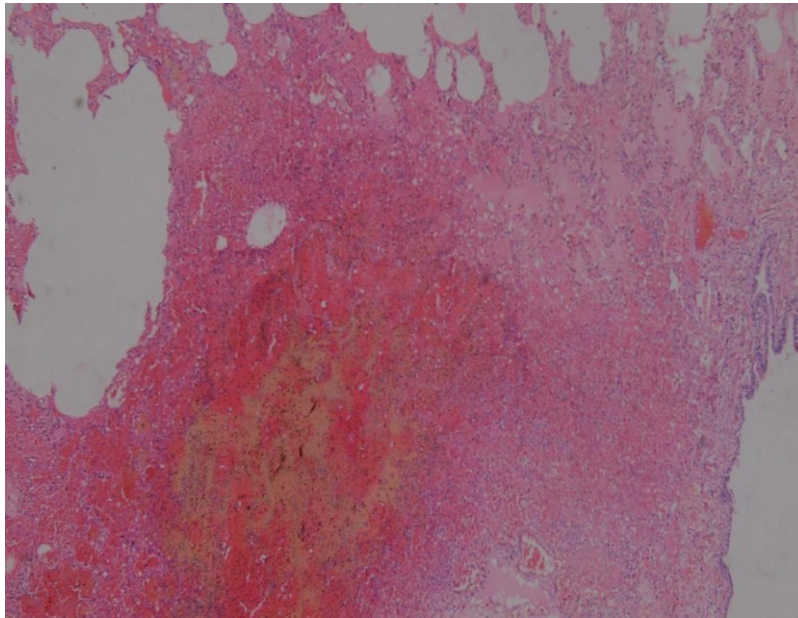


Figura 6. Nódulos con necrosis central y hemorragia. H/E 10x

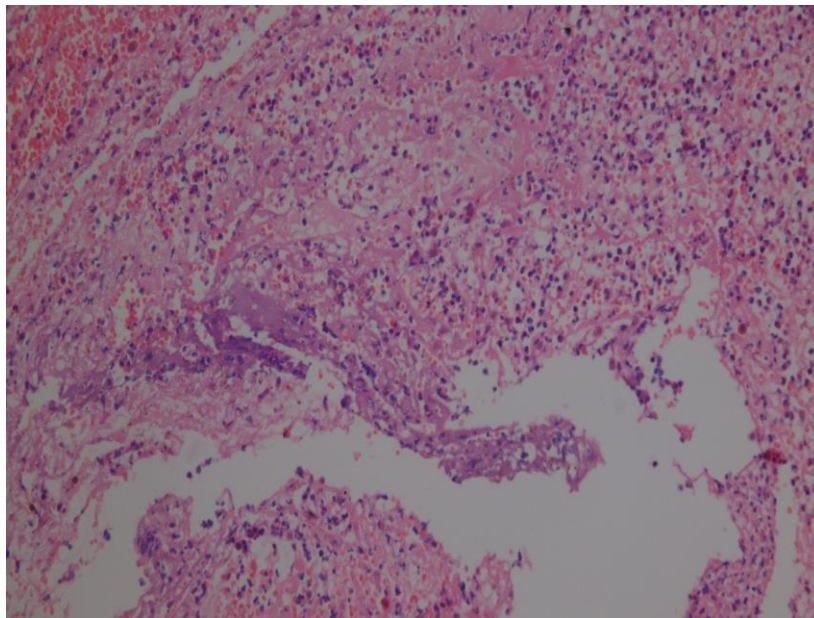


Figura 7. Infiltrado inflamatorio agudo predominantemente neutrofilico, fibrina y colonias bacterianas. H/E 20x

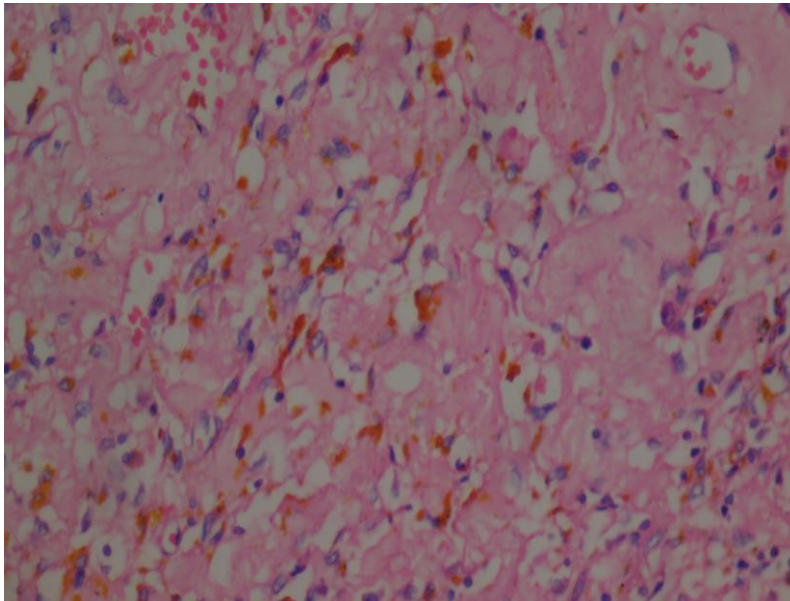


Figura 8. Proliferación fibroblástica y angiogénesis en la periferia de los nódulos, así como macrófagos cargados de hemosiderina. H/E 40x

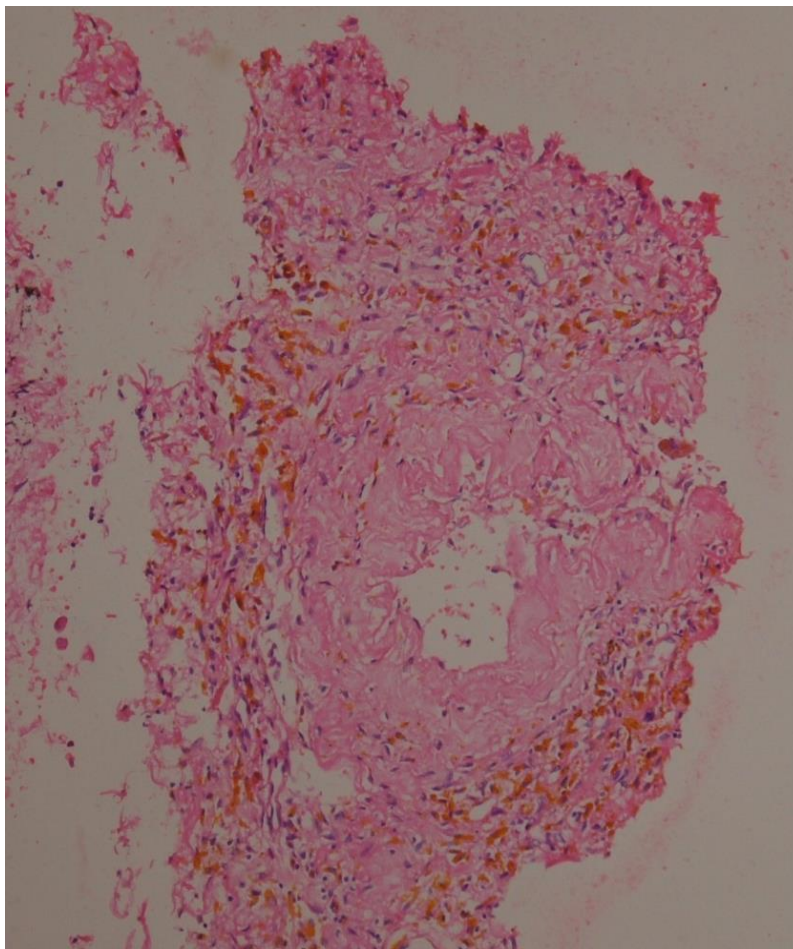


Figura 9. No signos histológicos de vasculitis. H/E 20x

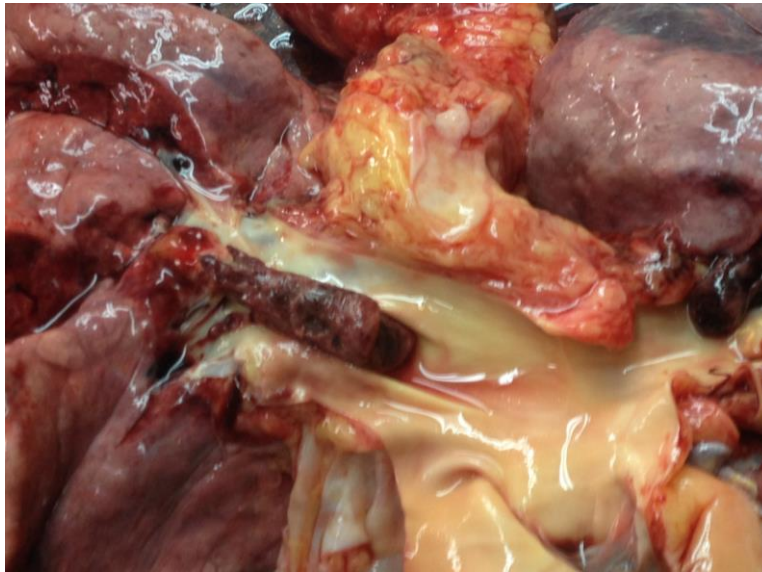


Figura 10. Tromboembolismo pulmonar bilateral de ramas gruesas. Imagen macroscópica

La neumonía necrotizante es una rara y severa complicación de la neumonía adquirida en la comunidad y se caracteriza por inflamación con consolidación pulmonar periférica, necrosis y múltiples cavidades.^{1,2} Ocorre principalmente en niños y adultos jóvenes sin antecedentes patológicos previos, es fatal en el 56% de los casos y está asociada a una supervivencia de 10 días;³ en los países en vías de desarrollo la neumonía adquirida en la comunidad se encuentra dentro de las primeras causas de muerte en la edad pediátrica.⁴ En los últimos años se han realizado estudios con evidencia de múltiples microorganismos como responsables de esta enfermedad: el *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), resistente a la meticilina (SARM), como responsable de neumonías adquiridas en la comunidad, y gérmenes anaerobios como el *clostridium perfringens*, el *clostridium septicum* y *peptostreptococcus* y aeróbicos como la *Klebsiella pneumoniae* y la *nocardia sp*, entre otros.¹⁻⁹ La aspiración de químicos como los hidrocarburos también pueden resultar responsables.¹⁰ El patrón morfológico de lesión hace, en ocasiones, difícil aislar el microorganismo responsable; se requiere en estos casos broncoscopia y lavado bronquial para obtenerlo.

La neumonía necrotizante constituye un espectro de enfermedades de diverso rango, desde abscesos pulmonares simples y neumonía necrotizante hasta gangrena pulmonar.^{1,5}

Relacionado con lo anterior puede comprenderse que se inicia como un proceso inflamatorio local que continúa con la destrucción del parénquima pulmonar y la formación de múltiples cavidades de pequeño tamaño (menor de 1cm). La congestión acentuada de los capilares alveolares puede llevar a la formación de microtrombos y la ocurrencia de infartos pulmonares.¹ Inicialmente puede haber áreas de parénquima normal asociada a áreas neumónicas.

La gravedad de la neumonía necrotizante y de la gangrena pulmonar, así como la morbilidad y la mortalidad consecuentes, dependen del agente causal. La fisiopatogenia relacionada con el *S. aureus* como el mayor responsable ha sido atribuida, como elemento inicial, a una infección viral.⁷ El *S. aureus* no se une al

epitelio de las vías respiratorias intactas, pero tiene una mayor afinidad para el colágeno I y II de la membrana basal: al encontrarla expuesta se adhiere a las monocapas de células infectadas con el virus de influenza A en un mayor grado que a las células no infectadas. La toxina del *S. aureus*, que crea poros en las membranas de las células huésped, puede mediar esta primera lesión.⁷ La producción de toxina de Pantón-Valentine leucocidine (PVL, por sus siglas en inglés) se ha informado como la responsable de necrosis rápidamente progresiva en adultos jóvenes inmunocompetentes.¹¹

A partir de esto, se lleva a cabo la cascada inflamatoria mediada por la unión de la proteína A hacia el receptor para el factor de necrosis tumoral (TNFR1), que está ampliamente distribuido en la vía aérea, lo que genera la producción de interleucina 8. Esta vía de la proteína A-TNFR1 es la responsable de mediar la respuesta inflamatoria y la virulencia.⁷

El *Streptococcus pneumoniae* serotipo 3 causa necrosis severa y produce toxinas que llevan a la lesión tisular. El mecanismo en este es multifactorial, incluidos factores del huésped. La actividad fagocítica de los macrófagos alveolares y de los neutrófilos puede ser superada por la rápida acumulación de polisacáridos capsulares que, por su capacidad antigénica, llevan a la reducción de las defensas mecánicas y humorales.²

Esta circunstancia, conjugada con la producción de toxinas, incluidas la leucocidina, la hemolisina, la neumolisina y la hialuronidasa, puede predisponer a la necrosis pulmonar. En la histología se evidencia, con frecuencia, la trombosis vascular significativa, que resulta también responsable de la gangrena pulmonar.² A pesar de ser frecuente en adultos jóvenes sanos, existen una serie de factores de riesgo propuestos responsables de inmunosupresión como el alcoholismo, el hábito de fumar, la diabetes mellitus, las hepatopatías crónicas y la insuficiencia cardíaca, entre otros.^{2,4,6}

En relación con el tratamiento, es importante la instauración de una terapia apropiada y precoz, de forma empírica, y tratar posteriormente de aislar el germen con el fin de limitar la morbilidad y la mortalidad asociadas.^{3,9} Durante mucho tiempo el medicamento disponible para este tipo de infecciones ha sido la vancomicina, a pesar de su pobre desempeño y sus limitaciones en los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos en las infecciones pulmonares; en estas últimas, la mortalidad puede variar de 47% a 50%.

El uso de linezolid en la neumonía necrotizante por SARM extrahospitalario puede tener un valor agregado que consiste en suprimir la expresión de la toxina PVL, α -hemolisina y TSST-1 (toxic shock síndrome toxin 1). Al parecer, el uso de vancomicina como monoterapia puede no ser suficiente y se utiliza la asociación con otros medicamentos como linezolid o clindamicina, además de un adecuado drenaje del foco.

Hernando Gómez y colaboradores³ plantean que la estrategia de cambiar un antibiótico de muy buena potencia, pero de menor espectro, debe ser siempre tomada en cuenta una vez que se pueda orientar la terapia con los resultados del antibiograma. No existen estudios que evalúen específicamente la duración de la terapia en neumonía por SARM extrahospitalario; se sugiere un mínimo de 14 días y, hasta de seis semanas, si cursara con bacteriemia complicada. Por otro

lado, Norte y colaboradores proponen un abordaje terapéutico agresivo con fluidos intravenosos, antibióticos y vigilancia clínica, analítica y radiológica estrecha.² La intervención está indicada, ocasionalmente, en los casos con neumonía necrotizante y se realiza cuando se evidencia una gangrena pulmonar.

DIAGNÓSTICO FINAL

Causa directa de muerte: tromboembolismo pulmonar bilateral de ramas gruesas

Causa intermedia de muerte: estatus postoperatorio de toracotomía con toma de biopsia de pleura y pulmón

Causa básica de muerte: neumonía necrotizante en fase de resolución

Otros diagnósticos:

- Hipertensión arterial
- Gastritis crónica ligera
- Esteatosis hepática microvacuolar
- Congestión visceral generalizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chatha N, Fortin D, Bosma KJ. Management of necrotizing pneumonia and pulmonary gangrene: A case series and review of the literature. *Can Respir J* [Internet]. 2014 Jul-Ago [citado 15 Oct 2017];21(4):239-245. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4173892/>
2. Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira J, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: Uma Complicação Rara. *Acta Med Port* [Internet]. 2012 Ene-Feb [citado 15 Oct 2017];25(1):51-55. Disponible en: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/7/20>
3. Hernando Gómez C, Perilla AM, González C, Valderram SL, Vanegas N, Chavarro B, et al. Neumonía necrosante por *Staphylococcus aureus* extrahospitalario resistente a la meticilina: reporte de dos casos en Colombia. *Biomédica* [Internet]. 2009 Oct-Dic [citado 10 Nov 2017];29(4):523-30. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572009000400005
4. Abreu Suárez D, González Yara DR, Fuentes Fernández D. Efectividad terapéutica de la amoxicilina en la neumonía adquirida en la comunidad en edades pediátricas. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2017 [citado 10 Nov 2017];89(supl):[aprox. 12p.]. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/116/98>
5. Wainshtok Tomás DM, Herrera Wainshtok AC, Pulido Prieto YL, Padilla Docal B, Crespo Domínguez F, Cárdenas Almagro AS. Abscesos pulmonares múltiples. Presentación de un caso. *Rev Hab Cienc Med* [Internet]. 2014 Mar-Abr [citado 10 Nov 2017];13(2):178-86. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2014000200003
6. Vedia L, Lista N, Piovano G, Akkaury VA, Rodríguez A, Eusebio MA, Cisneros JC, Prieto R. *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad: una nueva amenaza. *Rev Amer Med Respiratoria* [Internet]. 2012 Oct-Dic [citado 15 Nov 2017];12(4):131-39. Disponible en:

http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-236X2012000400001

7. Rojo Enríquez A, Videgaray Ortega F, Raffoul Cohen I. Neumonía necrotizante hemorrágica y SARM-AC como causa emergente. Acta Médica Grupo Ángeles [Internet]. 2011 Jul-Sep [citado 15 Nov 2017];9(3):[aprox. 6p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2011/am113e.pdf>
8. Campos FPF, Felipe-Silva A, Lopes ACFMM, et al. Community-acquired pseudomonas aeruginosa-pneumonia in a previously healthy man occupationally exposed to metalworking fluids. Autops Case Rep [Internet]. 2014 Jul-Sep [citado 15 Nov 2017];4(3):31-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5444396/>
9. Chatha N, Fortin D, Bosma KJ. Management of necrotizing pneumonia and pulmonary gangrene: A case series and review of the literature. Can Respir J [Internet]. 2014 Jul-Ago [citado 20 Nov 2017];21(4):239-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4173892/>
10. Bahceci Erdema S, Nacaroglua HT, Isgüderb R, Unsal Karkinera CS, Alperc H, Cana D, et al. Complicaciones pulmonares de la neumonía química. A propósito de un caso. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2016 [citado 20 Nov 2017];114(4):245-48. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v114n4/v114n4a22.pdf>
11. Tsai YF, Ku YH. Necrotizing pneumonia: a rare complication of pneumonia requiring special consideration. Curr Opin Pulm Med. 2012 May;18(3):246-52. Doi: 10.1097/MCP.0b013e3283521022.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Recibido: 27-2-2018

Aprobado: 19-3-2018

Arletis Ferrer Pérez. Hospital Clínico Quirúrgico Universitario "Arnaldo Milián Castro". Avenida Arnaldo Milián Castro No. 5 e/ Avenida 26 de julio (Doble Vía) y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)42270000
arletisfp@infomed.sld.cu