

Respuesta eléctrica de la corteza contralateral al área de infarto en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica

Electric response of the contralateral cortex to the myocardial infarction area in patients with ischemic cerebrovascular disease

Dr. Freddy Torres Candebat,¹ Dr. Iván Delgado Suárez,¹ Dr. Arquímedes Montoya Pedrón¹ y Lic. Yariuska Deniz Curí¹¹

¹ Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

¹¹ Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo de 28 pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica, ingresados en el Servicio de Enfermedades Cerebrovasculares del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba, desde enero hasta diciembre del 2011, con vistas a evaluar la respuesta eléctrica de la corteza cerebral contralateral al área de infarto y su papel en la recuperación motora de los afectados hemipléjicos por la lesión. La valoración de la actividad eléctrica se efectuó mediante el análisis cuantitativo del electroencefalograma digital y la de la recuperación funcional, por el índice de Barthel. En la serie la edad media fue de 67,2 años \pm 2, predominó el sexo masculino y todos los pacientes presentaron alteración de la actividad eléctrica cortical, de los cuales, 39,3 % la manifestaba en el hemisferio contralateral al área de infarto, con una peor recuperación motora a los 6 meses de evolución. Por último, la afectación eléctrica de la corteza cerebral contralateral al área de infarto constituye una manifestación observada frecuentemente en pacientes con enfermedades cerebrovasculares isquémicas, lo que influye de manera negativa en su recuperación motora.

Palabras clave: enfermedad cerebrovascular isquémica, infarto cerebral, recuperación motora, hemiplejía, actividad eléctrica cortical, Servicio de Enfermedades Cerebrovasculares.

ABSTRACT

An observational, descriptive, longitudinal and prospective study of 28 patients with ischemic cerebrovascular disease, admitted in the Cerebrovascular Diseases Service of "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" Teaching General Hospital in Santiago de Cuba was carried out from January to December, 2011, with the objective of evaluating the electric response from the contralateral cerebral cortex to the myocardial infarction area and its role in the motor recovery of the affected hemiplegic patients. The evaluation of the electric activity was made by means of the quantitative analysis of the digital electroencephalogram, and that of the functional recovery through the Barthel index. In the series the mean age was of 67.2 years \pm 2, the male sex prevailed and all the patients presented changes of the electrical cortical activity, of which, 39.3% manifested it in the contralateral hemisphere to the myocardial infarction area, with a worse motor recovery after 6 months of the clinical course. Lastly, the electric damage of the

contralateral cerebral cortex to the myocardial infarction area constitutes a frequently observed manifestation in patients with ischemic cerebrovascular diseases, what influences in a negative way in their motor recovery.

Key words: ischemic cerebrovascular disease, cerebral infarction, motor recovery, hemiplegia, electrical cortical activity, Cerebrovascular Diseases Service.

INTRODUCCIÓN

El ictus es una enfermedad devastadora, que además de ser una de las principales causas de mortalidad en países desarrollados, constituye la mayor causa de morbilidad y discapacidad en la población adulta. Los individuos que lo padecen usualmente presentan importantes deficiencias funcionales durante el resto de sus vidas. Este hecho, además de la tragedia personal que ello supone, tanto para el paciente como sus allegados, representa una carga considerable para la sociedad.¹⁻³

Debido al envejecimiento progresivo de la población adulta y el avance de la medicina, cada vez es mayor el número de supervivientes y, por tanto, de personas con discapacidad ocasionada por un trastorno brusco de la circulación cerebral,⁴ de manera que se hace necesario conocer mejor la entidad clínica para poder desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, encaminadas a mejorar la rehabilitación de los afectados.

Frecuentemente, cuando los investigadores estudian la fisiopatología de dicha enfermedad, se centran en las áreas directamente afectadas por el episodio isquémico: la región del foco, o en las zonas de penumbra, y olvidan otras zonas vecinas al foco o no, que están conectadas con estos sectores de la lesión, las cuales pueden estar relacionadas con algunos de los síntomas que se observan en los pacientes con procesos isquémicos.

Hoy día está claro que la isquemia cerebral ocasiona cambios en el tejido nervioso de áreas que no necesariamente tienen que ver con el foco isquémico. Estas alteraciones podrían contribuir a explicar la observación clínica de que muchas veces el grado de deterioro funcional y la recuperación del paciente no se relaciona directamente con el tamaño o la localización de la lesión;^{5,6} además, a mediano y largo plazo, muchas de las manifestaciones clínicas tienen ninguna o poca relación con el foco isquémico.

Cabe añadir que el cerebro está formado por unos 100 mil millones de neuronas, y cada una de ellas puede establecer entre mil y 10 mil conexiones con otras neuronas, por lo que una alteración que se presente en determinada región del sistema nervioso central, repercute directamente sobre zonas que, aunque no estén involucradas en la lesión inicial, reciben o pierden las aferencias de la región dañada, incluyendo la corteza contralateral al área de infarto.⁶

En algunos estudios neuroanatómicos y neurobiológicos en modelos animales, sometidos a lesiones isquémicas corticales, se demostró la existencia de regiones con alteraciones del metabolismo, alejadas del foco de isquemia, a pesar de aparecer normales en estudios imagenológicos, como la tomografía computarizada o la resonancia magnética.⁷ Sin embargo, no se conoce del todo cuáles son las consecuencias clínicas de dichas regiones hipometabólicas y su papel en la recuperación de las funciones perdidas.

Sobre la base de las consideraciones anteriores, se decidió llevar a cabo esta investigación, cuyo propósito fue analizar, con el uso de mapas cerebrales, los cambios eléctricos producidos luego del daño isquémico en la corteza cerebral contralateral al área de infarto, y su influencia en la recuperación motora del paciente con ictus.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo de 28 pacientes con diagnóstico clínico e imagenológico de ictus isquémico en el área vascular anterior del encéfalo, quienes fueron ingresados en el Servicio de Enfermedades Cerebrovasculares del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba, de enero a diciembre del 2011, con vistas a evaluar la respuesta eléctrica de la corteza cerebral contralateral al foco isquémico, mediante el análisis cuantitativo de la actividad eléctrica cerebral (mapeo topográfico cerebral) y su papel en la recuperación motora de los pacientes hemipléjicos.

Fueron excluidos de la investigación los afectados con antecedentes de enfermedad cerebrovascular (recurrencia del ictus) o con alguna condición clínica (deterioro cognitivo, mal pronóstico vital, coma, afasia, negligencia, importantes alteraciones sensoriales y depresión grave) que impidiera la aplicación de las pruebas necesarias para evaluar su capacidad funcional; además, se excluyeron todos los pacientes con episodios sugestivos de ataque transitorio de isquemia (ATI).

Para establecer el diagnóstico específico se tuvieron en cuenta los criterios clínicos e imagenológicos usados en las *Guías de práctica clínica. Enfermedad cerebrovascular*.⁸

Operacionalización de las variables

- Edad
- Sexo
- Etiopatogenia del ictus
Se consideró la clasificación etiopatogénica de infarto cerebral, según categorías clínicas, fundamentado en los criterios del NINCDS (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke*), de 1990, por la cual se rige el programa nacional cubano,⁸ en la que se establecen las categorías:
 - a) Infarto aterotrombótico.
 - b) Infarto cardioembólico (se refiere exclusivamente a los infartos por embolismo de origen cardíaco).
 - c) Infarto lacunar
 - d) Infartos de causa no determinada
 - e) Otras causas o causa infrecuente
- Localización cortical del daño eléctrico

En la localización del daño eléctrico se utilizó el método de mapeo de la actividad eléctrica cerebral mediante el análisis cuantitativo del electroencefalograma (EEG) digital, o también llamado qEEG (EEG cuantitativo) o BEAM (del inglés *Brain Electrical Activity Mapping*), que consiste en una exploración neurofisiológica que permite estudiar la actividad cerebral por medio de imágenes a través de los mapas topográficos cerebrales, obtenidos de un análisis matemático de la señal electroencefalográfica, con lo cual se resuelve lo que se conoce como problema inverso del EEG; de esta manera la actividad cerebral será mostrada bajo la forma de superficies coloreadas bidimensional o

tridimensional, lo que permite una visualización fácil de las relaciones espacio-temporales entre las diferentes regiones corticales activas.⁹⁻¹¹

Para la medición del daño eléctrico se usó como umbral la presencia de signos de depresión cortical (actividad lenta anormal, conjuntamente con las alteraciones del ritmo alfa y la actividad de base), ampliamente utilizado en el diagnóstico de este tipo de entidades.¹⁰

Según el hemisferio cerebral afectado respecto al área de infarto, acorde con la imagen obtenida en la tomografía axial computarizada, se agrupó a los pacientes en 2 grupos:

- Grupo I: alteración eléctrica cortical en el hemisferio ipsilesional.
- Grupo II: alteración de la actividad eléctrica en las cortezas ipsilateral y contralateral al área de infarto.

- Capacidad funcional

Fue evaluada a los 6 meses de evolución, mediante el índice de Barthel en su versión original, también conocido como índice de discapacidad de Maryland,¹² el cual consta de 6 ítems y mide los niveles más elementales de función física de los pacientes, a saber:

- Tipo I: 100 (independiente)
- Tipo II: igual o mayor de 60 (dependencia leve)
- Tipo III: de 40 a 55 (dependencia moderada)
- Tipo IV: de 20 a 35 (dependencia grave)
- Tipo V: menor de 20 (dependencia total)

Se consideró que los pacientes presentaban buena recuperación funcional cuando alcanzaron una puntuación igual o superior a 60, que corresponde a una persona con control de esfínteres, movilidad e independencia para las actividades de autocuidado básico, donde se tuvo en cuenta el nivel mínimo, que permite el retorno del paciente a su domicilio, con mala repercusión para aquellos que obtuvieron menos de 60 puntos.¹³

El registro electroencefalográfico se realizó por un técnico en Neurofisiología Clínica, bajo la supervisión del neurofisiólogo en turno. Se colocaron los electrodos según el Sistema Internacional 10-20, con la aplicación de las maniobras de activación convencionales, siempre y cuando no hubiese contraindicación alguna. Posteriormente, dichos registros fueron recopilados y analizados (visual y cuantitativamente) por uno de los investigadores del proyecto.

Los siguientes parámetros estándares se emplearon en el registro electroencefalográfico:

- Filtros: baja frecuencia-0,5 Hz; alta frecuencia-30 Hz
- Sensibilidad: 7 μ V/mm
- Velocidad: 30 mm/s
- Calibraciones: horizontal = 1 s; vertical = 100 μ V
- Electroencefalógrafo Medicid 4E de Neuronic (producción cubana)

RESULTADOS

Se observó una mayor incidencia de la entidad en el grupo etario de 60-79 años (tabla 1), con una edad media de 67,2 años \pm 2 desviación estándar. Además, se encontró una mayor proporción de la afección en los hombres, con 15 pacientes (53,6 %).

Tabla 1. Pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica según edad y sexo

Grupo etario (años)	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%
40 – 59	5	17,8	6	21,4	11	39,3
60 – 79	8	28,6	9	32,1	17	60,7
Total	13	46,4	15	53,5	28	100,0

Fuente: formulario

En relación con el mecanismo etiopatogénico del infarto, el subtipo causal aterotrombótico fue el más frecuente, con 17 pacientes, para 60,7 %, mientras que el infarto cardioembólico le siguió en menor cuantía, con 6 afectados (21,4 %). Se halló 17,9 % (5 integrantes de la serie) con ictus de causa indeterminada, y no se encontró paciente alguno que pudiera ser clasificado en la categoría de infarto de causa infrecuente.

Al analizar el grado de recuperación funcional alcanzado al sexto mes de evolución, se obtuvo que 12 afectados (42,8 %) eran totalmente independientes (grupo I), mientras que 8 pacientes (28,6 %) correspondieron al grupo II, o sea, precisaban de poca ayuda o simplemente de la supervisión de otra persona en el automanejo de sus actividades diarias (dependencia ligera); los 8 restantes (28,6 %) presentaron una dependencia moderada. La capacidad funcional mostró su mayor recuperación durante los primeros 3 meses de evolución.

Según los mapas cerebrales, todos los pacientes poseían alteración de la actividad eléctrica cortical, caracterizada por la presencia de signos de depresión cortical, 39,3 % lo mostraba en ambos hemisferios cerebrales, con una peor recuperación a los 6 meses de evolución (tabla 2) al compararlos con aquellos que presentaban daño eléctrico ipsilesional.

Tabla 2. Pacientes según hemisferio cerebral afectado y grado de recuperación a los 6 meses de evolución

Grado de recuperación (IB)	Hemisferio cerebral afectado					
	Ipsilesional		Ipsilesional y contralesional		Total**	
	No.	%*	No.	%*	No.	%
Independiente	12	100,0			12	42,8
Dependencia leve	3	37,5	5	62,5	8	28,6
Dependencia moderada	2	25,0	6	75,0	8	28,6
Total**	17	60,7	11	39,3	28	100,0

Fuente: formulario

* Porcentaje en cada grupo en base al total de la fila

DISCUSIÓN

Reiteradamente se ha señalado el incremento de la incidencia del ictus en la ancianidad; hecho que se corrobora con los hallazgos de la presente investigación. Una de las explicaciones más aceptables es que con el envejecimiento se hace mayor el tiempo de exposición a los factores de riesgo, así como a las propias transformaciones que suceden

en la red vascular cerebral, con su consiguiente deterioro, producido por los cambios degenerativos y ateroscleróticos.^{1,3}

En un estudio realizado por Leoo *et al*,⁴ se encontró que el riesgo de presentar un ictus isquémico en los hombres es de 1,25 a 1,30 veces superior que en las mujeres. El predominio de esta entidad en el sexo masculino sugiere la existencia de cierta predisposición en ellos a padecer la enfermedad.

Respecto al mecanismo etiopatogénico del infarto, los resultados de la actual casuística concordaron con los referidos en algunos trabajos epidemiológicos más representativos,¹³⁻¹⁵ donde existió una primacía de los procesos aterotrombóticos.

Ferruci *et al*⁶ evaluaron la recuperación de la fuerza y funcionalidad de la extremidad superior afectada luego de una enfermedad cerebrovascular, y describieron una recuperación motora satisfactoria; resultado con el que se coincidió en esta investigación, cuyos pacientes mostraron rehabilitación principalmente al tercer mes, así como una estabilización de la ganancia al sexto mes de evolución.

En el análisis de las imágenes eléctricas, lo primero en llamar la atención fue que la alteración funcional no se limitó al área de infarto detectada mediante la tomografía axial computarizada, sino que existían otras zonas alejadas del territorio primariamente afectado por el episodio isquémico -- incluida la corteza contralateral al área de infarto -- y que presentaban alteración de la actividad eléctrica.

Marque *et al*¹⁷ en un trabajo donde fue explorada la función motora, hallaron una alteración significativa de la función del hemicuerpo ipsilateral, supuestamente preservado en pacientes con hemiplejía derecha ocasionada por una lesión vascular cerebral. Por ello, si en algunos pacientes recuperados de una lesión hemisférica, ocurre un segundo infarto cerebral en el hemisferio sano, es posible que se observe un empeoramiento en el lado recuperado, además de las alteraciones esperadas en el hemicuerpo afectado por la nueva lesión.

El planteamiento anterior fundamenta uno de los principios organizativos del sistema nervioso central: la interconectividad; función del cerebro que se basa en la interrelación electroquímica de unos sectores con otros a través de axones que se proyectan a distancia y localmente por medio de las complejas relaciones de las interneuronas, por lo que cualquier lesión del tejido nervioso ocasiona una insuficiencia funcional primaria más o menos específica, según las áreas que estén directamente afectadas por el episodio traumático y una insuficiencia secundaria, que no puede ser atribuida al sitio directamente dañado por la alteración patológica, sino a zonas adyacentes y a distancia de este, incluyendo al hemisferio contralateral a la lesión.¹⁸

Existen estudios^{19,20} en los que se señala la importancia de las áreas homólogas del hemisferio contralateral para la recuperación funcional de las redes implicadas, que no admiten simplemente el papel de las regiones lesionadas, sino que participan de la reorganización completa de la red preexistente, lo que explica la peor recuperación motora observada en los pacientes que presentaron alteraciones de la actividad eléctrica en la corteza contralateral al sitio del infarto.

Las evidencias más dramáticas en humanos en cuanto a la importancia del hemisferio contralateral, corresponden a pacientes hemisferectomizados -- como medida terapéutica frente a un proceso neoplásico o traumático --, que han recuperado de forma parcial la función motora correspondiente a ese hemicuerpo. En estos casos es evidente que la

recuperación se debe a la activación de vías directas (ipsilaterales) correspondientes al hemisferio remanente.

Tales alteraciones observadas en la corteza contralateral no se deben a una lesión pasiva por insuficiencia energética, sino a un proceso activo que incluye, entre otras alteraciones, la desaferentación y la diasquisis; este último término se utiliza para describir regiones del sistema nervioso con hipofunción como consecuencia de lesiones en otras zonas distantes, pero unidas a ellas mediante conexiones nerviosas.²⁰ El ejemplo más conocido es la diasquisis transcallosa o interhemisférica, que ocurre en los 2 primeros meses siguientes del infarto. Se cree que es una manifestación resultante de la interrupción de las fibras del esplenio del cuerpo calloso, debido a que estas proyecciones interhemisféricas aportan aferencia mayormente excitatorias; las lesiones en este circuito pueden causar desaferentación contralateral y, por tanto, depresión funcional.²⁰

Este tipo de alteración ha sido de especial interés como explicación del posible aporte del hemisferio contralateral en la recuperación funcional, puesto que no se añade independientemente a la deficiencia clínica, sino que puede interpretarse como una parte del daño causado por la lesión, con la diferencia los efectos de la entidad focal de los de la insuficiencia funcional secundaria.

Habitualmente este tipo de disfunción persiste durante largo tiempo (meses o años), e incluso puede llegar a constituir un proceso estructural, por lo que también representa un tejido que está en riesgo de afectarse irreversiblemente, al igual que el área de infarto; por tanto, al menos en teoría, podría ser modulado terapéuticamente, de modo que se pueden desarrollar estrategias neuroprotectoras y de rehabilitación, para potenciar los mecanismos de recuperación dependientes del hemisferio contralateral.

La afectación eléctrica de la corteza cerebral contralateral al área de infarto constituye una manifestación observada con frecuencia en los pacientes con enfermedades cerebrovasculares isquémicas, que influye negativamente en su recuperación motora.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Buergo MA, Fernández O, Coután G, Torres RM. Epidemiology of cerebrovascular diseases in Cuba, 1970 to 2006. *MEDICC Rev.* 2008; 10(2): 33-8.
2. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud. 2008. Principales causas de muerte en Cuba. La Habana: MINSAP; 2008 p. 38.
3. Morales González HA, Blanco Aspiazú MA. El ictus y su relevancia como problema socio-sanitario. *Rev Haban Cienc Méd.* 2009 [citado 13 Mar 2013]; 8(1). Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180414030001>
4. Leoo T, Lindgren A, Petersson J, von Arbin M. Risk factors and treatment at recurrent stroke onset: results from the Recurrent Stroke Quality and Epidemiology (RESQUE) Study. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25(3): 254-60.
5. Wang L, Yu C, Chen H, Qin W, He Y, Fan F, et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain.* 2010; 133(Pt. 4): 1224-38.

6. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol.* 2008; 63(3): 272–87.
7. Medina AM, García Cairasco N, Escobar MI. Respuesta de una subpoblación de interneuronas y del transportador glial de glutamato GLT1 en la corteza contralateral a un foco isquémico. *Colombia Médica.* 2008 [citado 13 Mar 2013]; 39(3 Supl. 3). Disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/rt/printerFriendly/601/879>
8. Buergo Zuaznábar MA, Fernández Concepción O. Guías de práctica clínica. Enfermedad cerebrovascular. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009.
9. Eliassen JC, Boespflug EL, Lamy M, Allendorfer J, Chu WJ, Szaflarski JP. Brain-mapping techniques for evaluating poststroke recovery and rehabilitation: a review. *Top Stroke Rehabil.* 2008; 15(5): 427-50.
10. De Vico Fallani F, Astolfi L, Cincotti F, Mattia D, la Rocca D, Maksuti E, et al. Evaluation of the brain network organization from EEG signals: a preliminary evidence in stroke patient. *Anat Rec (Hoboken).* 2009; 292(12): 2023–31.
11. Honey CJ, Sporns O. Dynamical consequences of lesions in cortical networks. *Hum Brain Mapp.* 2008; 29(7): 802–9.
12. Medicina de Rehabilitación. Índice de Barthel [citado 15 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion/indicebarthel.avd.pdf>
13. Turrent J, Talledo L, González A, Gundían J, Remuñán C. Comportamiento y manejo de la enfermedad cerebrovascular en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Cub Med Int Emerg.* 2004 [citado 13 Mar 2013]; 32(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol3_2_04/mie06204.pdf
14. Rubio Pavón M, Carulla Mora Z, Rodríguez Reyes F, Céspedes Cañamero A, de la Cruz Sando I. Caracterización clínico-epidemiológica de las enfermedades cerebrovasculares en pacientes del Hospital Militar de Holguín. Enero 2008-diciembre 2009. *Correo Cient Méd Holguín.* 2010 [citado 7 Ene 2013]; 14(2). Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no142/no142ori02.htm>
15. Bosch Ramírez R, Robles Martínez-Pinillo JA, Aponte Pupo B. Epidemiología de la enfermedad cerebrovascular en la Isla de la Juventud, 2006-2009. *Rev Cub Med.* 2010 [citado 7 Ene 2013]; 49(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000400003
16. Ferruci L, Bandinelli S, Guralnik JM, Lamponi M, Bertini C, Falchini M. Recovery of functional status after stroke. A postrehabilitation follow-up study. *Stroke.* 1993; 24(2): 200-5.
17. Marque Ph, Felez A, Puel M, Demonet JF, Guiraud-Chaumeil B, Roques CF, et al. Impairment and recovery of left motor function in patients with right hemiplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 62(1): 77-81.
18. Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB, Dafotakis M, Küst J, Karbe H, et al. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 2008; 63(2): 236–46.

19. Finnigan SP, Rose SE, Chalk JB. Contralateral hemisphere delta EEG in acute stroke precedes worsening of symptoms and death. *Clin Neurophysiol.* 2008; 119(7): 1690-1694.
20. Rehme AK, Fink GR, von Cramon DY, Grefkes C. The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal FMRI. *Cereb Cortex.* 2011; 21(4): 756-68.

Recibido: 10 de febrero de 2014.

Aprobado: 24 de marzo de 2014.

Freddy Torres Candebat. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: freddy.torres@medired.scu.sld.cu