

## ARTÍCULO ORIGINAL

### **Endocarditis infecciosa: experiencia quirúrgica en el Cardiocentro de Santiago de Cuba**

### **Infectious endocarditis: surgical experience at the Cardiology Center of Santiago de Cuba**

**MsC. Frank Josué Perdomo García,<sup>1</sup> Msc. Juan Oscar Martínez Muñiz,<sup>2</sup> MsC. Fredy Eladio Torralbas Reverón,<sup>3</sup> MsC. Jorge Carlos Machín Rodríguez<sup>4</sup> y MsC. Osbel Martínez Rodríguez<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Cirugía Cardiovascular. Máster en Urgencias Médicas. Centro de Cirugía Cardiovascular, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Cirugía General y de II Grado en Cirugía Cardiovascular. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Asistente. Centro de Cirugía Cardiovascular, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Cirugía General. Especialista de II Grado en Cirugía Cardiovascular. Máster en Urgencias Médicas. Instructor. Centro de Cirugía Cardiovascular, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>4</sup> Especialista de I Grado en Cirugía General. Especialista de II Grado en Cirugía Cardiovascular. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Asistente. Centro de Cirugía Cardiovascular, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>5</sup> Especialista de I Grado en Cirugía General y Cirugía Cardiovascular. Máster en Urgencias Médicas. Centro de Cirugía Cardiovascular, Santiago de Cuba, Cuba.

## RESUMEN

Se realizó un estudio epidemiológico, descriptivo y transversal, de 104 pacientes intervenidos en el Cardiocentro del Hospital Provincial Clínicoquirúrgico Docente "Saturnino Lora" de Santiago de Cuba, desde enero de 1988 hasta diciembre del 2008, por presentar endocarditis infecciosa. Entre los hallazgos sobresalió el predominio del grupo etario de 15-45 años, del sexo masculino, de la cardiopatía reumática como factor predisponente, de la forma de presentación séptico-infecciosa, de los estafilococos como gérmenes y de los hemocultivos negativos. La disfunción valvular fue la principal indicación quirúrgica, seguida de la insuficiencia cardíaca. La mortalidad representó 16,3 %, atribuible fundamentalmente al fallo multiorgánico por sepsis y al bajo gasto cardíaco. Los resultados de estas operaciones son buenos en la mencionada institución.

**Palabras clave:** cardiopatía, endocarditis infecciosa, disfunción valvular, insuficiencia cardíaca, fallo multiorgánico, tratamiento quirúrgico.

## ABSTRACT

A descriptive cross-sectional and epidemiological study was carried out in 104 patients operated due to infectious endocarditis at the Cardiology Center of the "Saturnino Lora" Provincial Teaching Clinical Surgical Hospital in Santiago de Cuba from January 1988 to

December 2008. Among the findings was the prevalence of the 15-45 year-old patients, male sex, rheumatic heart disease as predisposing factor, and septic and infectious presentation, staphylococci as pathogens and negative blood cultures. Valve disease was the main surgical indication followed by heart failure. The mortality was 16,3 % attributable mainly to multiorgan failure due to sepsis and to the low cardiac output. The results of these interventions are favorable in that institution.

**Key words:** heart disease, infectious endocarditis, valve disease, heart failure, multiorgan failure, surgical treatment.

## INTRODUCCIÓN

En 1885, William Osler describió por primera vez la endocarditis, cuyas 4 variables relacionadas con su diagnóstico (cardiopatía predisponente, bacteriemia, fenómeno embólico cutáneo o visceral y proceso endocárdico activo) permanecen todavía como fundamentos para establecerlo. Después de haber sido conocida como *bacteriana* durante varios años, la identificación de otros agentes causales no bacterianos llevó a la denominación actual de *endocarditis infecciosa*. Su definición continúa presuponiendo: a) una lesión del endotelio, seguida del depósito de plaquetas y fibrina, dependiente de la coagulación, generalmente consecutivo a un flujo anormal, o sea, a cardiopatía predisponente; b) la adhesión de un microorganismo al depósito, equivalente al proceso endocárdico activo; y c) la presentación clínica compatible con enfermedad infecciosa, caracterizada por fiebre, escalofríos y mal estado general, tanto si existe un fenómeno embólico como en ausencia de él.<sup>1</sup>

Más que una enfermedad única, lo que comúnmente se reconoce como *endocarditis infecciosa* incluye un grupo de infecciones diversas, que aunque presentan aspectos epidemiológicos, clínicos, pronósticos y evolutivos muy diferentes, comparten un par de elementos en común: su localización en el endocardio valvular o mural y la lesión fundamental, consistente en la vegetación constituida por material fibrinoplaquetario, escasamente inflamatorio y repleto de microorganismos; sin embargo, es el tipo de microbio más que las características específicas del paciente lo que determinará las manifestaciones clínicas, el desarrollo de la afección y el juicio médico sobre el proceso infeccioso. De hecho, la disponibilidad de nuevos antibióticos con acción bactericida más rápida e intensa no ha mejorado sustancialmente el pronóstico de los afectados, de manera que solo la detección precoz de los considerados como de alto riesgo y una intervención quirúrgica inmediata, antes de la aparición de complicaciones graves, pueden evitar la que de otro modo sería una evolución inexorablemente fatal.<sup>2</sup>

El acto quirúrgico, que constituye un gran avance en cuanto a la mejoría en el pronóstico de esa infección del revestimiento endotelial, puede ser electivo o programado, una vez finalizada la antibioticoterapia o tratamiento urgente e incluso antes de cumplidas todas las indicaciones médicas, debido a una evolución desfavorable. La mortalidad de 9 % tiende a elevarse a 25-35 % cuando se interviene con urgencia.<sup>3</sup>

A los efectos, como en esta unidad se ha operado a pacientes con tan grave proceso infeccioso desde que fue inaugurada la institución, se hizo necesario determinar los resultados terapéuticos a lo largo de 20 años de fundada.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal de los 104 pacientes intervenidos a causa de endocarditis infecciosa en el Centro de Cirugía Cardiovascular de Santiago de Cuba (más conocido como Cardiocentro), desde enero de 1988 hasta diciembre de 2008, con vistas a determinar los resultados de su tratamiento quirúrgico, para lo cual se tomaron en cuenta las siguientes variables: edad, sexo, factores predisponentes, clase funcional, germen causante, indicación quirúrgica, mortalidad operatoria y causas de muerte.

La información primaria fue obtenida por el autor principal mediante la revisión de las historias clínicas y los SINOCA (Sistema de Información Nacional de Operaciones a Corazón Abierto), lo cual permitió computarizar los datos disponibles con el paquete estadístico SPSS-11.6, donde se utilizó el porcentaje como medida de resumen.

## RESULTADOS

En la casuística predominaron los hombres (62,5 %) en una proporción de 1,6:1 con respecto a las mujeres y 66,3 % de los pacientes tenían entre 15-45 años, con un promedio de edad de 43,8 en el universo estudiado.

Asimismo, 44,2 % de los integrantes de la serie y 8,7% de los portadores de marcapasos padecían enfermedades valvulares predisponentes; pero fue muy llamativo que en 18,3 % del total no se hallaron factores de riesgo conocidos.

Entre las otras variables clínicas preoperatorias (**tabla 1**), las formas de presentación más frecuentes fueron la séptico-infecciosa y la insuficiencia cardíaca, tanto en la endocarditis de válvula nativa (71,2 %) como en la protésica (28,8 %).

Por otra parte, 70,4 % de los pacientes intervenidos se incluían en la clase funcional III-IV de la NYHA (*New York Heart Association*) y 46,3 % de los actos quirúrgicos tuvieron carácter urgente. Entre los gérmenes más comúnmente aislados figuraron los estafilococos (25,9 %) y los resultados de los hemocultivos fueron negativos en 26,9 % de los operados. Las principales causas para indicar la cirugía consistieron en: disfunción valvular en 39,2 % de los afectados por endocarditis infecciosa nativa (EIN), seguida de sepsis en 25,6 %, así como insuficiencia cardíaca refractaria en 43,3 % de los diagnosticados con endocarditis infecciosa protésica (EIP) y sepsis en 23,3 %.

Tabla 1. *Variables clínicas preoperatorias*

<b>Presentación clínica</b>	<b>EIN (%)</b>	<b>EIP (%)</b>
Séptico-infecciosa (86,5%)	87,8	83,3
Insuficiencia cardíaca (71,2%)	70,3	73,3
Disfunción valvular (59,6%)	68,9	36,6
<b>Indicación quirúrgica</b>		
Disfunción valvular	39,2	6,6
Sepsis	25,6	23,3
Insuficiencia cardíaca	18,5	43,3

Las técnicas quirúrgicas (**tabla 2**) más empleadas fueron la sustitución valvular mitral, aórtica y tricuspídea, solas o combinadas en 77,8 %, ya se tratasen de un único proceder o asociadas a otros mecanismos; a ello se sumaron la extracción de electrodos intracardíacos-vegetectomía y la colocación de epicárdicos, así como la corrección de defectos congénitos y vegetectomía.

Tabla 2. *Técnicas quirúrgicas empleadas*

<b>Sustitución valvular (SV)</b>	<b>%</b>
• Única	57,7
• Múltiple	20,1
<b>Extracción de electrodos</b>	6,7
<b>Corrección del defecto + vegetectomia</b>	5,8

La mortalidad representó 16,3 %, atribuible fundamentalmente a fallo multiorgánico consecutivo a sepsis en 47,1 % y a bajo gasto cardíaco en 29,4 %. En el período 1988-1999 murieron 6 pacientes por EIN y 4 por EIP; en el de 2000-2008, menos: 5 y 2, respectivamente.

## DISCUSIÓN

La endocarditis infecciosa, aunque infrecuente, sigue elevando la morbilidad y mortalidad en las instituciones sanitarias, puesto que si bien solo 1 de cada 1 000 ingresos en hospitales se realiza a causa de esta, su incidencia se estima en 40-60 casos anuales por cada millón de personas; sin embargo, a pesar de la disminución de las tasas de fiebre reumática, de un mejor tratamiento para pacientes con infecciones focales y del empleo sistemático de profilaxis antibiótica, su aparición no ha cesado en los últimos 30 años. <sup>2,4</sup>

Con respecto a la edad, en otros estudios <sup>5,6</sup> se afirma haber encontrado una alta incidencia de endocarditis infecciosa en adultos mayores, atribuible a diferencias en su perfil epidemiológico por el predominio de la valvulopatía degenerativa como principal factor condicionante en la población incluida en esas investigaciones.

La presencia de algún sustrato predisponente deviene imprescindible para la aparición de la enfermedad; tanto es así, que ese elemento se constató en 81,6 % de los pacientes, con primacía de la valvulopatía reumática en 39,8 % de ellos, lo cual difiere de lo informado por Hill *et al*, <sup>4</sup> en cuya casuística prevaleció la degeneración valvular en 55 % de sus integrantes.

El número de personas con marcapasos intracardíacos aumenta cada vez más, como también lo hace la endocarditis asociada a dicho dispositivo electrónico, confirmada en 1-7 % de quienes lo portan permanentemente y producida sobre todo en el generador, la válvula tricúspide, la punta del electrodo o las áreas de fibrosis endocárdica en contacto con el extremo del mencionado conductor, de modo que tiende a elevarse la mortalidad por esa causa. En tales casos se recomienda la extracción quirúrgica del aparato, fundamentalmente en vegetaciones mayores de 10 milímetros. <sup>7,8</sup>

Las manifestaciones clínicas continúan proporcionando datos muy importantes para diagnosticar la endocarditis infecciosa, entre los que pueden citarse: aparición o

cambio en un soplo cardíaco preexistente, signos de embolismos periféricos y resultados de los hemocultivos; todos los cuales deben tenerse en cuenta para confirmar y controlar la enfermedad, aunque no se disponga de imágenes ecocardiográficas reveladoras o estas sean incluso negativas de anormalidad. Ahora bien, a pesar de los grandes avances en la tecnosfera, es muy difícil determinar con certeza su presencia, puesto que como ninguno de sus signos y síntomas es patognomónico de ello, muchas de sus presentaciones se confunden con las de otras infecciones, incluso hasta menos graves.<sup>9</sup>

En varios estudios sobre el tema<sup>10</sup> se han descrito hallazgos similares a los de esta serie en relación con el conjunto sintomático, donde el primer lugar aparece ocupado por las expresiones del proceso séptico-infeccioso, seguidas por las de la insuficiencia cardíaca y la disfunción valvular.

Los estafilococos coagulasa negativos (ECN) son gérmenes frecuentemente aislados en el ámbito hospitalario, de forma tal que en las últimas 2 décadas su incidencia se ha incrementado progresivamente hasta llegar a situarse en tercer lugar como productores de bacteriemia. Según Fowler *et al*,<sup>11</sup> Tirone y su grupo de trabajo encontraron predominantemente el *Staphylococcus aureus* como agente causal en 383 pacientes con endocarditis infecciosa operados y análoga primacía dieron a conocer David *et al*.<sup>12</sup>

El resultado de la presente investigación concuerda con la tendencia actual en cuanto a las características microbiológicas de esa infección, pues todo indica un aumento gradual de la incidencia del mencionado microorganismo en válvulas nativas y prótesis intracardíacas. Se ha demostrado que esos cocos grampositivos constituyen la génesis principal de la endocarditis infecciosa, seguidos de los estreptococos de la boca, que han pasado a la segunda posición; sin embargo, este aparente cambio temporal (de la infección del endocardio atribuible a estreptococos a la ocasionada por estafilococos) puede deberse, en parte, al sesgo de reclutamiento-remisión en determinados centros muy especializados, dado que esta propensión no suele ser evidente en los sondeos epidemiológicos de ese proceso microbiano.

De hecho, en los países en vías de desarrollo persisten las pautas clásicas, por ejemplo: en Túnez, la mayoría de las EI se detecta en afectados por enfermedad reumática valvular y predominio de estreptococos, pero los hemocultivos pueden resultar negativos hasta en 50 % de las muestras<sup>13</sup> e incluso en 26,9 % del total desde el punto de vista microbiológico. Esto es comprensible, puesto que el estudio se realizó en un centro de tercer nivel y en muchos pacientes existía el antecedente de tratamiento antibacteriano.

Aproximadamente en 10 % de los casos, cuando el cuadro clínico y las imágenes son compatibles con endocarditis infecciosa, pero no así la negatividad en los exámenes de laboratorio (hemocultivos), ello puede atribuirse a diversos factores:

1. Administración previa de antibióticos (lo más frecuente, puesto que ocurre en más de 50 %).
2. Cultivos tomados hacia el final de una evolución crónica (mayor de 3 meses).
3. Insuficiencia renal
4. Endocarditis mural como la producida sobre defectos septales ventriculares, trombos después de un infarto del miocardio o infección asociada a marcapasos

5. Crecimiento lento de microorganismos "fastidiosos" como *Haemophilus* spp, *Actinobacillus* spp, *Cardiobacterium* spp, variantes nutricionales de estreptococos (NVS) o *Brucella* spp (1,2-2,6 %)
6. Endocarditis derecha subaguda
7. Endocarditis micótica
8. Endocarditis causada por parásitos intracelulares obligados, tales como *Chlamidia* o posiblemente virus
9. Desconocimiento del personal de laboratorio en cuanto a la búsqueda del tipo de germen, la exclusión precoz de la muestra o la consideración de un organismo patógeno infrecuente como contaminante.

La causa más común de endocarditis a pesar de hemocultivos negativos, es la antibioticoterapia previa, pues con solo 48-72 horas de haber administrado antimicrobianos, aunque sin efecto alguno, los cultivos pueden indicar negatividad hasta varias semanas después. Por consiguiente, la correcta extracción de muestras para hemocultivos, la realización de pruebas serológicas y la utilización de nuevas técnicas para el diagnóstico podrían reducir la proporción de resultados no positivos o potencialmente engañosos.

Conviene puntualizar que las razones condicionantes de la cirugía en esta serie, no difieren sustancialmente de las planteadas en otros estudios al respecto.

Según Mestres y Miro,<sup>14</sup> en 1961 fueron Kay *et al* los primeros en describir el tratamiento quirúrgico de pacientes con endocarditis infecciosa al extraer vegetaciones en la válvula tricuspídea asociada a un defecto septal ventricular, con lo cual se inició la era de la cirugía por esa causa, cuyos principios básicos son los siguientes: renovación de todo el tejido destruido, eliminación de las complicaciones locales existentes y reconstrucción anatómica de la válvula o su inmediata sustitución.

La mejoría en el pronóstico de estos pacientes se debe al cumplimiento de un plan terapéutico más intensivo con antimicrobianos y al acto quirúrgico precoz. Tleyjeh *et al*<sup>15</sup> no hallaron diferencias significativas cuando se operaba antes o después de los 11 días de iniciada la administración de antibióticos, pero sí pudieron constatar que la intervención confería un efecto protector cuando se ejecutaba después de ese tiempo.

En 2 estudios epidemiológicos de más de 400 pacientes con endocarditis infecciosa, ambos realizados en Francia en 1991 y 1999, respectivamente, se obtuvo como conclusión más relevante que la mortalidad por ese tipo de infección había disminuido de 22 a 17 %, pero a la vez incrementado de 31 a 50 % el número de personas remitidas para tratamiento quirúrgico, lo cual constituye una evidencia adicional de los beneficios que pudieran derivarse de indicar la cirugía en estos casos.<sup>16</sup>

Las defunciones de los integrantes de esta casuística, en dependencia de diversos factores, se encontraban entre los rangos publicados en la mayoría de las investigaciones foráneas: 15-20 %.<sup>17</sup>

Bahamondes *et al*<sup>18</sup> informan una mortalidad de 25 %; pero no así Romano *et al*,<sup>19</sup> quienes comunican 11,3 %, posiblemente por tratarse de 258 pacientes (un universo mayor), entre los cuales 6,6 % presentaban endocarditis infecciosa nativa y 24,2 % prótesis valvulares. En este estudio, lo último fue de 14,5 % en la primera variedad y de 20,7 % en la segunda; sin embargo, murieron más individuos con EIN que en la mencionada serie, probablemente debido a que estos enfermos suelen ser tratados inicialmente en servicios no especializados, donde las dificultades para diagnosticar y

controlar esa alteración propician usualmente su asistencia a este Centro con gran deterioro del estado general y complicaciones, que empeoran el pronóstico, lo cual ocurrió a la inversa en los afectados por EIP, quienes fueron atendidos periódicamente por especialistas de cardiología o cirugía cardiovascular, puesto que ante cualquier síntoma o signo imprevisto acudieron a consulta y posibilitaron que se adoptase la conducta médica más rápida y adecuada.

En el análisis de la mortalidad se puso de manifiesto una disminución de 4,0 % entre ambos períodos comparados; descenso relacionado con un tratamiento más intensivo médico-quirúrgico y una mayor experiencia del equipo de salud responsabilizado con ello. De igual manera, los profesionales de este Cardiocentro no han estado ajenos a los adelantos científicos recientes en aspectos esenciales como en los medios de diagnóstico, los antimicrobianos y las técnicas quirúrgicas que han posibilitado esa reducción.

Las causas de muerte no se diferenciaron de las notificadas por otros autores; de ese modo, según Murashita *et al*,<sup>20</sup> con una mortalidad de 17,8% en su serie, el bajo gasto cardíaco fue la primera en 6 pacientes, el fallo multiorgánico por sepsis la segunda en 5 y el sangrado la tercera en 1, mientras que Bhamondes *et al*<sup>18</sup> señalaron la sepsis en 62 % de sus fallecidos.

Finalmente cabe aseverar que la intervención quirúrgica de los pacientes con endocarditis infecciosa, por tratarse de un proceder efectivo y necesario, asegura obtener los resultados favorables derivados de una disminución del número de decesos por esta grave enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez E, Gutiérrez C. Evolución y letalidad por endocarditis infecciosa en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo. *An Fac Med Lima* 2006; 67(2):125-33.
2. Fernández Guerrero ML. Endocarditis infecciosa: «el microbio marca la diferencia». *Rev Esp Cardiol* 2007; 60:5-6.
3. Revilla A, López J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollán MJ, Echevarría JR, et al. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J* 2007; 28(1):65-71.
4. Tleyjeh JM, Steckelber JM, Murad HS, Anavekar NS, Ghomrawi HM, Mirzoyev Z, et al. Temporal trends in infective endocarditis: a population based-study in Olstead County, Minnesota. *JAMA* 2005;293:3022-8.
5. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods M, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007; 28:196-203.
6. López Dupla M, Hernández S, Olona M, Mercé J, Lorenzo A, Tapiol J, et al. Características clínicas y evolución de la endocarditis infecciosa en una población general no seleccionada, atendida en un hospital docente que no dispone de cirugía cardíaca. Estudio de 120 casos. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59:1131-9.

7. Sohail MR. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(18):1851-9.
8. Boggs W. Prompt removal necessary to treat cardiac device-related infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:46-53.
9. Lang S. Getting to the heart of the problem: serological and molecular techniques in the diagnosis of infective endocarditis. *Future Microbiol* 2008; 3(3):341-9.
10. González de Molina M, Fernández Guerrero JC, Azpitarte J. Endocarditis infecciosa: grado de discordancia entre lo recomendado por las guías clínicas y lo realizado en la práctica. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55:793-800.
11. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, Cabell Ch, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis. A consequence of medical progress. *JAMA* 2005; 293:3012-21.
12. David TE, Gavra G, Feindel ChM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis: A continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:144-9.
13. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis. *Circulation* 2007; 116:1736-54.
14. Mestres CA, Miro JM. The surgical treatment of infective endocarditis: An overview. *IJTCVS* 2006; 22:28-35.
15. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Georgescu G. The association between the timing of valve surgery and 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Heart* 2008; 94:892-6.
16. Acar Ch. Early surgery in mitral valve endocarditis: it is sometimes too early. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:947.
17. Jassal DS, Neilan TG, Pradhan AD, Lynch KE, Vlahakes G, Agnihotri AK, et al. Surgical management of infective endocarditis: early predictors of short-term morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:524-9.
18. Bahamondes JC, Merino G, Silva A, Salman J, Redel I, Droguett JP. Cirugía de la endocarditis infecciosa en un centro regional en Chile. Análisis de casos y resultados en el largo plazo. *Rev Med Chile* 2008; 136:31-7.
19. Romano G, Carozza A, Della C. Native versus primary prosthetic valve endocarditis: comparison of clinical features and long-term outcome in 353 patients. *J Heart Valve Dis* 2004 Mar; 13(2):200-8.
20. Murashita T, Sugiki H, Kamikubo Y, Yasuda K. Surgical results for active endocarditis with prosthetic valve replacement: impact of culture-negative



MEDISAN 2011; 15(6):744

endocarditis on early and late outcomes. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 26:1104-11.

Recibido: 12 de abril de 2011

Aceptado: 20 de abril de 2011

**MsC. Frank Josué Perdomo García.** Centro de Cirugía Cardiovascular del Hospital Provincial Docente "Saturnino Lora", Independencia y calle 6<sup>ta</sup>, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba.  
Dirección electrónica: [fperdomo@cardio.scu.sld.cu](mailto:fperdomo@cardio.scu.sld.cu)