

Efecto de la cirugía estereotáxica en el estado funcional de los pacientes con enfermedad de Parkinson

Effect of stereotactic surgery on the functional status of patients with Parkinson's disease

Yanot González González ^{1*}



Rafael Manuel Trinchet Soler ¹



Carmen Ramos Pupo ²



Alberto González González ³



¹Hospital Pediátrico Provincial “Octavio de la Concepción de la Pedraja”. Holguín, Cuba.

²Facultad de Ciencias Médicas” Mariana Grajales Coello”. Universidad de Ciencias Médicas Holguín, Cuba.

³Hospital “Martín Icaza”. Los Ríos, Ecuador.

*Autor para correspondencia. Correo electrónico: yanot@infomed.sld.cu

Recibido: 24/09/2023.

Aprobado: 05/01/2024.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo progresivo frecuente. Se caracteriza por pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, lo que se acompaña de bradicinesia, temblor en reposo, rigidez e inestabilidad postural. Además del tratamiento medicamentoso, se han empleado diversas técnicas quirúrgicas, entre las que se encuentran las estereotáxicas.

Objetivo: Evaluar el estado funcional de los pacientes con enfermedad de Parkinson después de la cirugía estereotáxica.

Método: Se realizó un estudio prospectivo, cuasi-experimental, unicéntrico, con muestreo intencionado,

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease is a common progressive neurodegenerative disorder. It is characterized by loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra, which is accompanied by bradykinesia, resting tremor, rigidity and postural instability. In addition to drug treatment, various surgical techniques have been employed, including stereotactic techniques.

Objective: To assess the functional status of patients with Parkinson's disease after stereotactic surgery.

Methods: A prospective, quasi-experimental, single-center, purposive sampling study was conducted in 26 patients with Parkinson's disease, who underwent stereotactic surgery at the Clinical Surgical Hospital of Holguín, from November 2016 to March 2018, and had a

Efecto de la cirugía estereotáxica en el estado funcional de los pacientes con enfermedad de Parkinson

en 26 pacientes con enfermedad de Parkinson, intervenidos mediante cirugía estereotáxica en el Hospital Clínico Quirúrgico de Holguín, de noviembre 2016 a marzo 2018, seguidos durante un año.

Resultados: El 73,07% de los pacientes pertenecían al sexo masculino, 96,15% de raza blanca. El 84,61% presentaban discinesias. Se realizaron 14 palidotomías y 12 subthalamotomías. La subescala II disminuyó de 30,46 a 18,46 al tercer día en la palidotomía y de 27 a 18,09 en la subthalamotomía. La subescala III disminuyó en la palidotomía de 61,53 a 25,07 y de 64 a 26,81 al tercer día en la subthalamotomía.

Conclusiones: La diferencia entre los valores preoperatorio y posoperatorio fue estadísticamente significativa en ambas subescalas, con mejoría del estado funcional de los pacientes y pocas complicaciones.

Palabras claves: enfermedad de Parkinson, palidotomía, subthalamotomía unilateral

one-year follow up.

Results: From the patients, 73.07% were male, 96.15% were white. Dyskinesias were present in 84.61% of the patients. Fourteen pallidotomies and 12 subthalamotomies were performed. Subscale II decreased from 30.46 to 18.46 on the third day in pallidotomy and from 27 to 18.09 in subthalamotomy. Subscale III decreased at pallidotomy from 61.53 to 25.07 and from 64 to 26.81 at day 3 at subthalamotomy.

Conclusions: The difference between preoperative and postoperative values was statistically significant in both subscales, with improvement in patients' functional status and few complications.

Keywords: Parkinson's disease, pallidotomy, unilateral subthalamotomy

Introducción

La enfermedad de Parkinson, denominada así por Charcot en 1880 en honor a James Parkinson, es el segundo trastorno neurodegenerativo progresivo más frecuente. Su principal característica neuropatológica es la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta, cuyos signos motores cardinales son bradicinesia, temblor en reposo, rigidez e inestabilidad postural. Constituye el 80% de todos los pacientes con síndromes parkinsonianos.^(1,2,3)

Es más frecuente en el sexo masculino y en la raza blanca, debuta entre los 40 y los 70 años, con una media alrededor de los 60 años. La incidencia anual es de 8 - 26 por 100 000 habitantes y una prevalencia de 18 - 418 por 100 000 habitantes, según la zona estudiada. En Cuba la prevalencia se estima en 1 % de los pacientes mayores de 60 años.^(1,2,3,4)

Efecto de la cirugía estereotáxica en el estado funcional de los pacientes con enfermedad de Parkinson

El diagnóstico se realiza según los criterios del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido que incluyen: bradicinesia-acinesia, temblor en reposo, rigidez e inestabilidad postural.^(5,6)

El tratamiento de elección es la levodopa, precursor de la dopamina, que ha aumentado la esperanza de vida en 3-5 años. Sin embargo, el uso prolongado (5-10 años) de levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, ocasiona la aparición de complicaciones motoras (fluctuaciones motoras y discinesias) y no controla adecuadamente los síntomas de la enfermedad.^(7,8,9)

Las técnicas quirúrgicas estereotáxicas se han venido utilizando con éxito desde la década de 1940 y son útiles en la enfermedad de Parkinson avanzada.⁽⁷⁾

La palidotomía posteroventral unilateral es efectiva para el tratamiento de fluctuaciones motoras y discinesias en etapas avanzadas. La cirugía mejora las funciones motoras en el lado contralateral con pocas complicaciones.^(10,11,12)

La subtalantomía unilateral mejora el temblor y la rigidez. En algunos casos mejora también síntomas axiales como el "freezing". Como complicaciones de la subtalantomía se ha reportado infarto subtalámico asociado a hemicorea.⁽¹³⁾

El objetivo de esta investigación es evaluar el estado funcional de los pacientes con enfermedad de Parkinson después del tratamiento mediante cirugía estereotáxica en el Hospital Clínico Quirúrgico de Holguín, de noviembre 2016 a marzo 2018.

Método

Se realizó un estudio prospectivo, cuasi-experimental, unicéntrico, que comprendió un universo de 34 pacientes diagnosticados con enfermedad de Parkinson según los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido, de los cuales 26 fueron sometidos a cirugía funcional estereotáxica, en el Hospital Clínico Quirúrgico "Lucía Iñiguez Landín" de la ciudad de Holguín, en el período de noviembre 2016 a marzo 2018.

Efecto de la cirugía estereotáxica en el estado funcional de los pacientes con enfermedad de Parkinson

Dos pacientes no recibieron tratamiento quirúrgico pues no fue posible controlar su hipertensión arterial y seis se trasladaron a otras provincias.

De los pacientes operados, uno falleció por tromboembolismo pulmonar no relacionado con el acto quirúrgico tres días después de la cirugía y el resto se siguieron durante un año.

El estado funcional se definió por la puntuación en las subescalas II y III de la Escala MDS-UPDRS y se clasificó en:

1-Mejorado: cuando existe mejoría posoperatoria estadísticamente significativa en la puntuación en las subescalas II y III con respecto al preoperatorio.

2-No mejorado: cuando no existe mejoría en la puntuación en las subescalas II y III con respecto al preoperatorio.

La evaluación neurológica y de las subescalas II y III de MDS-UPDRS se realizó previa a la cirugía, al tercer día, a los seis meses y al año luego de la cirugía. Se tuvieron presente los principios éticos básicos.

Para determinar si existían o no diferencias significativas en la puntuación motora obtenida en la consulta preoperatoria y las obtenidas después de la cirugía, se utilizó el test de hipótesis para diferencias de media de una población para muestras pareadas pequeñas t de Student, con $n < 30$, con $p=0,05$ y un intervalo de confianza de un 95 %. La información se procesó con el paquete estadístico SPSS v.17.0.

Resultados

En la investigación participaron 26 pacientes (19 de sexo masculino; 73,07%) y 7 del sexo femenino (26,92%).

Los síntomas y signos encontrados en los pacientes, previos a la cirugía se exponen en la tabla I.

Efecto de la cirugía estereotáxica en el estado funcional de los pacientes con enfermedad de Parkinson

Tabla I. Signos y síntomas prequirúrgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson. Fase “on”. Hospital Clínico Quirúrgico “Lucía Íñiguez Landín”. Noviembre 2016-marzo-2018.

| Signos | Masculino | | Femenino | | Total | |
|--------------------------|-----------|-------|----------|-------|----------|-------|
| | Paciente | % | Paciente | % | Paciente | % |
| Bradicinesia Hipocinesia | 19 | 73,08 | 7 | 26,92 | 26 | 100,0 |
| Rigidez | 19 | 73,08 | 7 | 26,92 | 26 | 100,0 |
| Discinesia | 14 | 53,84 | 7 | 26,92 | 21 | 80,76 |
| Temblor | 13 | 50 | 7 | 26,92 | 20 | 76,92 |
| Distonías | 5 | 19,23 | 4 | 15,38 | 9 | 34,61 |
| Fluctuaciones motoras | 4 | 15,38 | 2 | 7,69 | 6 | 23,07 |

Fuente: historias clínicas.

En la tabla II se puede observar la variación entre el valor de la puntuación motora de la MSD-UPDRS subescala II en cada uno de los tipos de cirugía practicada.

Tabla II. Promedio de la puntuación motora de la subescala II en el pre y posoperatorio. Fase “on”. Hospital Clínico Quirúrgico “Lucía Íñiguez Landín”. Holguín. Noviembre 2016-marzo-2018.

| Técnica | Valor pre-operatorio | Valor post-operatorio 3º día | Valor post-operatorio 180 días | Valor post-operatorio 1 año |
|--------------------------|----------------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Palidotomía | 30,46 | 18,46 | 18,3 | 17,84 |
| Subtalantomía unilateral | 27 | 18,09 | 16,90 | 16,90 |

Fuente: datos del autor. $p \leq 0,05$

En la tabla III se puede observar la variación entre la puntuación motora (valor) de la MSD-UPDRS subescala III (examen motor), fase “on”, en cada una de las cirugías realizadas.

Efecto de la cirugía estereotáxica en el estado funcional de los pacientes con enfermedad de Parkinson

Tabla III. Promedio de la puntuación motora de la subescala III. Fase "on". Pre y posoperatorio. Hospital Clínico Quirúrgico "Lucía Iñiguez Landín". Holguín. Noviembre 2016-marzo-2018.

| Técnica | Valor pre-operatorio | Valor post-operatorio Tercer día | Valor post-operatorio 180 día | Valor post-operatorio 1 año |
|---------------------------|----------------------|----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Palidotomía | 61,53 | 25,07 | 24,69 | 24,53 |
| Subtalamotomía unilateral | 64,00 | 26,81 | 25,81 | 25,81 |

Fuente: datos del autor. $p \leq 0.05$

Las complicaciones reportadas en los pacientes sometidos a estas técnicas se reflejan en la tabla IV.

Tabla IV. Complicaciones reportadas en los pacientes operados. Hospital Clínico Quirúrgico "Lucía Iñiguez Landín". Holguín. Noviembre 2016-marzo-2018.

| Complicación | Masculino | | Femenino | | Total | |
|--|-----------|-------|----------|------|-------|------|
| | No | % | No | % | No | % |
| Fiebre | 8 | 30,7 | 0 | 0 | 8 | 30,7 |
| Infección de la herida | 3 | 11,53 | 0 | 0 | 3 | 11,5 |
| Disquinesias posquirúrgicas transitorias | 1 | 3,84 | 0 | 0 | 1 | 3,84 |
| Estado alucinatorio transitorio | 1 | 3,84 | 0 | 0 | 1 | 3,84 |
| Hematoma en el trayecto quirúrgico | 1 | 3,84 | 0 | 0 | 1 | 3,84 |
| Tromboembolismo pulmonar | 0 | 0 | 1 | 3,84 | 1 | 3,84 |

Fuente: historias clínicas.

Discusión

Las complicaciones del tratamiento prolongado con levodopa y el deterioro motor secundario a la progresión de la enfermedad, fueron los signos más notables encontrados en los pacientes.

El 80,76% (21 pacientes) presentaban algún tipo de disquinesia, siendo las disquinesias de pico de dosis las más frecuentes.

Efecto de la cirugía estereotáxica en el estado funcional de los pacientes con enfermedad de Parkinson

Del total de los pacientes intervenidos mediante cirugía funcional, 14 (53,8%) fueron sometidos a palidotomía y 12 (46,15%) a subtalamotomía unilateral, la mayoría subtalamotomía izquierda.

La cirugía funcional redujo los síntomas cardinales (temblor, bradicinesia y rigidez) contralaterales, con algún beneficio de los síntomas ipsilaterales. La mejoría clínica se mantuvo a los 12 meses después de la operación.

En la palidotomía hubo una disminución del valor preoperatorio de la subescala II de la MSD-UPDRS, de 30,46 a un valor de 18,46 al tercer día del posoperatorio (reducción de un 39,39%). El valor en las consultas de los 6 meses y el año se mantuvo estable en 18,30 y 17,84 respectivamente. Estos resultados coinciden con los señalados en la literatura internacional por los equipos de Dogali y Llumiguano.^(12,13,14)

En el caso de la subtalamotomía unilateral, el valor preoperatorio de la subescala II de la MSD-UPDRS fue de 27, disminuyendo a 18,09 (reducción de un 51,1%) al tercer día del posoperatorio y a valores de 16,90 al sexto mes y al año.

El grupo argentino del Dr. Pampin encontró una variación en la subescala II de un valor preoperatorio 25,2 a 12,3 luego de subtalamotomía bilateral. La diferencia con este trabajo reside en la realización de cirugía unilateral en el estudio argentino.^(15,16)

En la palidotomía la diferencia entre los valores promedio iniciales y los obtenidos al tercer día de la cirugía, luego de aplicado el test de hipótesis para diferencias de medias para muestras pareadas pequeñas con $n < 30$, una desviación estándar 3,88 y $T_c = 10,17$, con $p \leq 0,05$ y un intervalo de confianza de un 95%, fue estadísticamente significativa, por lo tanto se concluye que existían diferencias entre los valores iniciales y los obtenidos al tercer día.

En la subtalamotomía unilateral la diferencia entre los valores promedio iniciales y los obtenidos al tercer día de la cirugía, luego de aplicado el test de hipótesis para diferencias de medias para muestras pareadas pequeñas con $n < 30$, una desviación estándar de 8,3 y $T_c = 2,58$, con $p = 0,05$ y un intervalo de confianza de un 95% fue estadísticamente significativa,

Efecto de la cirugía estereotáxica en el estado funcional de los pacientes con enfermedad de Parkinson

de manera que se concluye que existían diferencias entre los valores iniciales y los obtenidos al tercer día.

La puntuación motora de la MSD-UPDRS subescala III (examen motor), fase “on”, en cada uno de los tipos de cirugía realizada, muestra un comportamiento semejante a la descrita en la subescala II, exhibiendo una notable diferencia entre los resultados antes de la cirugía y los obtenidos en la evaluación posquirúrgica.

Esta diferencia aparece desde la primera evaluación al tercer día de la cirugía, para mantenerse estable a lo largo de las consultas siguientes de los seis meses y el año.

En la palidotomía hubo una disminución del valor preoperatorio de la subescala III de la MSD-UPDRS de 61,53 a un valor de 25,07 al tercer día del posoperatorio (reducción a un 40,7 %). El valor en las consultas de los 6 meses y el año se mantuvo estable en 24,69 y 24,53 respectivamente.

Este resultado es semejante al obtenido por el estudio publicado por el grupo de estudios del CIREN en el 2001, aunque en este último el número de casos intervenidos es mayor (n=103), lo que da margen a la diferencia observada en la UPDRS motora entre ambas series.⁽¹⁰⁾

En la subtalantomía unilateral hubo una disminución del valor preoperatorio de la subescala III de la MSD-UPDRS, de 64 a un valor de 26,81 al tercer día del posoperatorio. El valor en las consultas de los 6 meses y el año se mantuvo estable en 25,81 en ambas evaluaciones.

Estos valores coinciden con los resultados obtenidos por otros grupos de investigación como los reportados por grupo argentino del Dr. Pampin que encontraron una mejoría en la subescala III de 60,7 a 25 con la subtalantomía.⁽¹³⁾

En la palidotomía la diferencia entre los valores promedio iniciales y los obtenidos al tercer día de la cirugía, luego de aplicado el test de hipótesis para diferencias de medias para muestras pareadas pequeñas con $n < 30$, una desviación estándar 8,83 y $T_c = 3,47$, con $p \leq 0,05$ y

un intervalo de confianza de un 95%, fue estadísticamente significativa, por lo cual se concluye que existían diferencias entre los valores iniciales y los obtenidos al tercer día.

En la subtalamotomía unilateral la diferencia entre los valores promedio iniciales y los obtenidos al tercer día de la cirugía, luego de aplicado el test de hipótesis para diferencias de medias para muestras pareadas pequeñas con $n < 30$, una desviación estándar de 8,94 y $T_c = 3,8$, con $p = 0,05$ y un intervalo de confianza de un 95% fue estadísticamente significativa, por ende se concluye que existían diferencias entre los valores iniciales y los obtenidos al tercer día.

La evolución posquirúrgica de la mayoría de los pacientes fue excelente. La fiebre fue la complicación más frecuente reportada en la serie.

El hematoma en el trayecto quirúrgico del electrodo de registro en el transcurso de la realización de una palidotomía derecha y la mortalidad quirúrgica coincide con lo descrito en la literatura.⁽¹⁰⁾

Conclusiones

La mejoría de los promedios estadísticos en las dos subescalas de la MSD-UPDRS demuestra la efectividad de la cirugía funcional como tratamiento paliativo de los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada y con complicaciones derivadas del uso de levodopa.

Referencias Bibliográficas

1. Fernandez HH, Walter BJ, Rush TE, Ahmed A. A practical approach to movement disorders. Diagnosis and Management. 3rd. New York: Demos Medical; 2021

Efecto de la cirugía estereotáxica en el estado funcional de los pacientes con enfermedad de Parkinson

2. Rodríguez García PL. Diagnóstico y tratamiento médico de la enfermedad de Parkinson. Rev Cubana Neurol Neurocir. 2020 [citado 11/07/2023];10(1). Disponible en: <https://revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/285>

3. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2021 [citado 13/07/2023];20(5):385-397. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8185633/>

4. Schrag A. Epidemiología de los trastornos del movimiento. En: Jankovic J, Tolosa E. Enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento. 5a ed. California: Lippincott Williams & Wilkins;2014.p.50-53

5. Moreira Díaz LR, Palenzuela Ramos Y, Maciñeira Lara IE, Díaz González L, Torres Martínez Y. Variables clínicas y epidemiológicas de pacientes diagnosticados con enfermedad de Parkinson. Rev Cienc Méd Pinar del Río. 2019 [citado 21/08/2023];15(3). Disponible en: <https://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/358/html>

6. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's disease in Women and Men: What's the Difference? J Parkinson's Dis. 2019[citado 20/09/2023];9(3):501-515. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6700650/>

7. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson's disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. Clin Geriatr Med.2020[citado 25/04/2023];36(1):1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6905381/>

Efecto de la cirugía estereotáxica en el estado funcional de los pacientes con enfermedad de Parkinson

8. Arbelo Rosales JM, López del Val J, Carmen Duran M del, Linazasoru Cristóbal G. Diagnóstico clínico, test farmacológicos y diagnóstico diferencial. En: Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. España; 2019. Disponible en: https://www.sen.es/pdf/guias/Guia_oficial_de_practica_clinica_en_la_enfermedad_de_Parkinson_2016.pdf

9. Olivares Romero J. Criterios diagnósticos. En: Escamilla Sevilla F, Olivera Romero J. Recomendaciones de práctica clínica en la Enfermedad de Parkinson. España: Glosa, SL; 2022. p. 113. Disponible en: <https://www.saneurologia.org/wp-content/uploads/2022/11/recomendaciones-practica-clini>

10. Moreno López CL, Cerquera Clave SC. Tratamiento de las complicaciones motoras en la enfermedad de Parkinson. Acta Neurol Colomb. 2019 [citado 09/09/2023];35(3). Supl.1:19-27. Disponible en: <https://www.actaneurologica.com/index.php/anc/article/view/967/237>

11. Sharma VD, Patel M, Miocinovic S. Surgical Treatment of Parkinson's Disease: Devices and Lesion Approaches. Neurotherapeutics. 2020 [citado 21/08/2023];17(4):1525-1538. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7851282/>

12. Llumiguano C, Dóczi T, Baths I. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson con palidotomía y pálido-talamotomía estereotáctica guiada por microelectrodos. Neurocirugía. 2006 [citado 15 nov 2018];17(5):420-432. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-14732006000500002

13. Dogali M, Fazzini E, Kolodny E, Eidelberg D, Sterio D, Devinsky O, Berić A. Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease. Neurology. 1995 [citado 17/09/2023];45(4):753-761. Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.45.4.753>

14. Ricardo Y, Pavón N, Álvarez L, Casabona E, Teijeiro J, Díazet A, et al. Long-term effect of unilateral subthalamotomy for Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry.2019;90(12):1380-1381.

15. Pampin S, Driollet Laspiur S, Leiguarda F, Ziliani J, Bartoli G, Travi JP et al. Subtalamotomía bilateral diferida guiada por microrregistros. Resultados motores a un año. Rev Argent Neuroc.2014 [citado 15/07/2023];28(4):150-155. Disponible en:

<https://aanc.org.ar/ranc/items/show/71>

16. Adamec D, Leiguarda F, Driollet Laspiur S, Bartoli G, Ziliani J, Gustavo S, et al. Subtalamotomía bilateral diferida en enfermedad de Parkinson: evaluación motora, cognitiva y conductual. Neurol Arg.2015 [citado 21/07/2023];7(2):67-75. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-subtalamotomia-bilateral-diferida-enfermedad-parkinson-S1853002815000063>

Financiamiento

No hay fuentes de financiamiento.

Conflicto de Intereses

No hay conflicto de intereses.

Contribución de los Autores

Investigación y metodología: Yanot González González, Rafael Manuel Trinchet Soler, Carmen Ramos Pupo, Alberto González González.

Revisión y edición: Yanot González González, Rafael Manuel Trinchet Soler, Carmen Ramos Pupo, Alberto González González.

Análisis formal: Yanot González González, Rafael Manuel Trinchet Soler, Carmen Ramos Pupo, Alberto González González.

Efecto de la cirugía estereotáxica en el estado funcional de los pacientes con enfermedad de Parkinson

Curación de datos: Yanot González González, Rafael Manuel Trinchet Soler, Carmen Ramos Pupo, Alberto González González.

Conceptualización: Yanot González González, Rafael Manuel Trinchet Soler, Carmen Ramos Pupo, Alberto González González.

Administración del proyecto: Yanot González González.

Investigación: Yanot González González, Rafael Manuel Trinchet Soler, Carmen Ramos Pupo, Alberto González González.

Metodología: Yanot González González, Rafael Manuel Trinchet Soler, Carmen Ramos Pupo, Alberto González González.

Redacción del borrador original: Yanot González González, Rafael Manuel Trinchet Soler, Carmen Ramos, Pupo Alberto González González.



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-
No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)