

Aplicación de redes neuronales en la predicción de mortalidad por neumonía

Neuronal networks as predictors of death in pneumonia

Dr. Pedro Julio García Álvarez^{1*}

¹ Hospital Militar Dr. Carlos J. Finlay. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: pedrojulioga@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: la neumonía adquirida en la comunidad constituye un importante problema de salud a nivel global. En nuestro país es la cuarta causa de muerte. Los índices pronósticos ayudan a detectar tempranamente los pacientes de alto riesgo, pero estos tienen baja sensibilidad y especificidad.

Objetivo: proponer un modelo matemático predictivo de mortalidad de la neumonía adquirida en la comunidad.

Materiales y métodos: estudio analítico longitudinal en un universo de 73 pacientes, muestra no probabilística de 48. El test de Mann Withney se utilizó para obtener variables con significación en la mortalidad. Se calculó correlación de Pearson a las variables con significación y luego se elaboró el modelo matemático, el cual se probó en una red neuronal creada y entrenada al efecto. Posteriormente se llevó a la curva ROC para encontrar el área bajo la curva así como las coordenadas del punto de corte.

Resultados: se obtuvo para la edad de 79 ± 11 años con 50 % femeninas. La mortalidad global estuvo en el orden del 27 %. Las variables con diferencias de comportamiento fueron la presión arterial sistólica ($x^2=0,001$), así como la presión arterial diastólica ($x^2=0,001$). El valor de la creatinina se comportó con ($x^2=0,03$). La frecuencia respiratoria de ($x^2=0,01$). La presión de oxígeno de ($x^2=0,036$) al igual que las cifras de hemoglobina, el nivel de sodio (Na) ($x^2=0,004$) con marcada diferencia entre los grupos y la edad ($x^2=0,003$) IC=0,32.

Conclusiones: este modelo matemático es una herramienta útil a pie de cama del paciente teniendo en cuenta que ayuda al juicio clínico en hacer un pronóstico más acertado.

Palabras clave: neumonía; mortalidad; predictor.

ABSTRACT

Background: the community-acquired pneumonia represents an important problem around the world. It is the fourth cause of death in our country. Prognoses indexes are helpful to early detect the high risk patients, but they have low sensibility and specificity.

Objective: to propose a predictive mathematical model of mortality by community-acquired pneumonia.

Materials and methods: longitudinal, analytic study in a universe of 73 patients and a non-probabilistic sample of 48. The Mann Whitney's test was used to find variables with signification for mortality. Pearson correlation was applied to the significant variables and after that a mathematical model was elaborated and tested in a neuronal net created and trained for that. Later, data were introduced in a ROC curve to find the area under the curve as well as the coordinates of the cut-off point.

Results: the average age was 79 ± 11 years and 50 % of the patients were women. Global mortality was around 27 %. The variables with behavioral differences were systolic arterial hypertension ($x^2=0.001$), as well as the diastolic arterial pressure ($x^2=0.001$). The creatinine value was ($x^2=0.03$) and the respiratory frequency ($x^2=0.01$). The oxygen pressure ($x^2=0.036$), and also hemoglobin values and sodium (Na) level ($x^2=0.004$) show a significant difference between groups and ages ($x^2=0.003$) IC=0, 32.

Conclusions: this mathematical model is a useful tool at the patients' bedside taking into account its help to clinical judgment when arriving to a more accurate prognosis. Key words: pneumonia; mortality; predictor.

Recibido: 05/08/2017.

Aceptado: 04/05/2018.

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) constituye un importante problema de salud a nivel global. Su incidencia ha sido reportada como la causa más frecuente de muerte, ingresos hospitalarios y casos en los Servicios de Cuidados Intensivos. Así lo corroboran variados estudios.^(1,2)

Aunque, existen autores que consideran, que en ocasiones se abusa de su diagnóstico, como Sparham S y colab.⁽³⁾ quienes agregan que el sobreuso de antimicrobianos es causante del elevado grado de resistencia bacteriana.

En el 2013 en Cuba, fallecieron un total de 6 091 pacientes por esta enfermedad, y constituyó la cuarta causa de muerte.⁽⁴⁾

Según Khan F y colab.⁽⁵⁾ si se valoran los elevados costos sanitarios de esta enfermedad y su elevada frecuencia, es necesario la existencia de un modelo predictivo de gravedad y por consiguiente de mortalidad; con el objetivo de enfocar en los pacientes, con factores predictivos positivos, el grueso de los recursos humanos y materiales, así como la decisión del ingreso en los Servicios de Cuidados Intensivos. En este sentido, estos investigadores recomiendan la dosificación de proteína C reactiva, procalcitonina, interleucina 1, 6, con lo cual coincide Pilotto A y colab.⁽⁶⁾ Otros estudiosos proponen la dosificación de moléculas de adhesión plasmáticas.^(7,8)

En los Servicios de Cuidados Intensivos, esto es difícil porque se necesitan de otros marcadores factibles a pie de cama del paciente lo que ha sido estudiado en Okinawa, por Lee JH y colab.⁽⁹⁾ La decisión del ingreso del paciente debe ser precoz y acertada, existen evidencias de que se han creado múltiples scores pronósticos, como el índice de severidad de neumonía, del inglés Pneumonia Severity Index (PSI) y la escala de predicción de mortalidad CURB-65.⁽¹⁰⁾ Los mismos están diseñados para predecir la mortalidad a los 30 días, y se utilizan en los Servicios de Urgencias. Todos ellos tienen sus limitantes, en ocasiones no tienen una adecuada sensibilidad y especificidad tal como plantea el metanálisis realizado por Noguchi S y colab.⁽¹¹⁾

Los criterios de otros investigadores aseveran que la conducta a seguir no es decisiva, porque la mortalidad es muy elevada comparada con otras enfermedades respiratorias crónicas; aun cuando los pacientes sean ingresados en los Servicios de Cuidados Intensivos. Otras investigaciones sostienen que el tratamiento para estos pacientes todavía no está bien establecido, a nivel mundial, ya que no encuentran puntos para elegir entre las fluorquinolonas y macrólidos.^(12,13) Sin embargo, Rhedin S y colab.⁽¹⁴⁾ plantean que el uso de inhibidores de la beta lactamasas tiene mejor impacto en la mortalidad.⁽¹³⁾

Varios estudiosos plantean que los modelos matemáticos, han venido a ayudar al clínico a la hora de decidir qué pacientes tienen mayor riesgo de complicaciones, aunque cada uno tiene sus limitantes. Incluso cada lugar debería tener su propio modelo con sus características propias, simuladas y calculadas.⁽¹⁵⁾

Existe un elevado consenso entre varios autores que los pacientes con NAC ingresados incrementan la mortalidad a medida que se suman días de ingreso, lo que está en consonancia con los resultados de este estudio. Los que recomiendan realizar proteína C reactiva al tercer día como predictor de mortalidad a los 30 días.⁽¹⁶⁾

Valorando las indagaciones consultadas y los altos costos sanitarios que implica esta enfermedad, así como el elevado costo de los marcadores predictivos de mortalidad, se estudia una serie de pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad en los Servicios de Cuidados Intensivos Emergentes del Hospital "Carlos J. Finlay". Se analizan una serie de agentes para incorporarlos como factores predictivos de mortalidad en el trabajo diario; se relacionan los existentes con la mortalidad, en el momento del ingreso y después de transcurridos 5 días.⁽⁵⁾

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico longitudinal retrospectivo, con 73 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Emergentes, por neumonía adquirida en la comunidad del Hospital Militar "Dr. Carlos J. Finlay", de septiembre de 2016 hasta abril de 2017.

Del universo de estudio, constituido por los 73 pacientes, se tomó una muestra no probabilística de 48 pacientes, con los que se conformó un grupo.

El diagnóstico de estos pacientes se realizó teniendo en cuenta la positividad del cuadro clínico, la analítica sanguínea y la radiología de tórax. A la totalidad se les tomó muestras para estudios microbiológicos y se les inició tratamiento según el protocolo vigente de una cefalosporina, más un macrólido. A las historias clínicas de estos pacientes se les aplicaron el formulario para evaluar las variables al ingreso. Posteriormente se verificó su estado, luego 5 días del ingreso.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes que cumplieron criterios clínicos, analíticos y radiológicos para la neumonía adquirida en la comunidad y que estuvieron ingresados en la UCIE, hasta 5 días desde su admisión.

Criterios de exclusión

Pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis. Se excluyen este tipo de pacientes teniendo en cuentas que por la enfermedad de base, no reciben el mismo protocolo de tratamiento de la neumonía, además en estos casos siempre se considera nosocomial o asociada a los cuidados de salud.

Se seleccionaron las siguientes variables independientes: edad, presión arterial sistólica (TAS), presión arterial diastólica (TAD), creatinina, frecuencia respiratoria (FR), frecuencia cardíaca (FC), presión arterial de oxígeno (PO₂), hemoglobina (Hb), leucograma, sodio (Na), potasio (K). Como variable dependiente la mortalidad.

Inicialmente se realizó pruebas no paramétricas U de Mann Whitney para ver cuáles de estas variables tenían fuerte asociación con la mortalidad hasta los 5 días. Se trabajó con un 95 % de confiabilidad. Se plantearon las siguientes hipótesis.

H₀: se asume comportamiento de las variables seleccionadas similar entre los grupos.
H₁: se asume comportamiento de las variables seleccionadas diferente entre los grupos.

Al obtener los parámetros que tuvieron comportamientos diferentes con significación estadística $p \leq 0,05$, se calculó la correlación de Pearson de cada variable que tuvo significación en la mortalidad. Luego se procedió a elaborar una ecuación matemática relacionándolos, teniendo en cuenta la correlación numérica-algebraica y el valor de este modelo, se tomó como una variable dependiente para relacionar directamente con

la mortalidad. El resultado en constató en una red neuronal creada (perceptrón multicapa) y entrenada al efecto. Se utilizó una curva ROC para definir el área bajo, la curva y sus coordenadas.

H00: la mortalidad no guarda relación con el resultado del modelo matemático.
H11: la mortalidad esta en relación al resultado del modelo matemático.

Procesamiento de los datos

La fuente de obtención de los datos fue un formulario creado para tal efecto. Se confeccionó una base de datos en el sistema SPSS versión 21 para Windows y con los resultados se expusieron en tablas y gráficos.

Se plantearon nuevas hipótesis.

RESULTADOS

En la serie estudiada la media de la edad fue de $78,94 \pm 11,56$ años. La mortalidad global estuvo en el orden del 27 %.

Las variables con diferencias de comportamiento y sus correlaciones se muestran en las tablas 1 y 2 respectivamente. Ellas fueron la presión arterial sistólica ($x^2=0,001$) índice de correlación (IC)= -0,471, así como la presión arterial diastólica ($x^2=0,001$), IC=-0,571.

El valor de la creatinina se comportó con ($x^2=0,03$) IC=0,294. La frecuencia respiratoria de ($x^2=0,01$), IC=0,362. La presión de oxígeno de ($x^2=0,036$) con IC=-0,127 al igual que las cifras de hemoglobina IC=0,316, el nivel de sodio (Na) ($x^2=0,004$) IC=-0,424 con marcada diferencia entre los grupos y la edad ($x^2=0,003$) IC=0,32. Llamaron la atención las variables frecuencia cardiaca, leucograma y nivel del potasio sérico las cuales no tuvieron diferencias entre los pacientes.

Las variables seleccionadas fueron las que tuvieron una significación menor de 0,05 (Tabla 1).

Tabla 1. Comportamiento de las variables en relación a la mortalidad

Parámetros	Test realizado	Significación	Decisión
Edad	Prueba U de Mann Whitney.	0,013	Rechazar hipótesis nula
Presión arterial sistólica(TAS)	Prueba U de Mann Whitney.	0,001	Rechazar hipótesis nula
Presión arterial diastólica(TAD)	Prueba U de Mann Whitney.	0,001	Rechazar hipótesis nula
Creatinina	Prueba U de Mann Whitney.	0,03	Rechazar hipótesis nula
Frecuencia respiratoria(FR)	Prueba U de Mann Whitney.	0,01	Rechazar hipótesis nula
Frecuencia cardiaca(FC)	Prueba U de Mann Whitney.	0,25	Mantener hipótesis nula
Presión arterial de oxígeno(PO2)	Prueba U de Mann Whitney.	0,036	Rechazar hipótesis nula
Hemoglobina(Hb)	Prueba U de Mann Whitney.	0,036	Rechazar hipótesis nula
Leucograma	Prueba U de Mann Whitney.	0,986	Mantener hipótesis nula
Sodio (Na)	Prueba U de Mann Whitney.	0,04	Rechazar hipótesis nula
Potasio (K)	Prueba U de Mann Whitney.	0,665	Mantener hipótesis nula

El modelo matemático elaborado fue el siguiente:

$$(Fr + Creat) * Edad / (PAS + PAD + PO2) * (15 / Hb) + (140 / Na)$$

Su comportamiento fue:

- Frecuencia respiratoria: medida en respiraciones por minuto.
- Creatinina sérica en mmol / litro.
- Edad cronológica medida en años.
- Presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y presión parcial de oxígeno, medido por gasometría arterial.
- Hemoglobina medida en gramos/ litro.
- Sodio sérico medido en mmol /litro.

Esta ecuación y el resultado se probaron en una red neuronal creada y entrenada al efecto, perceptrón multicapa, donde se entrenó con el 68 % de los datos y posteriormente se probó con el resto de los casos. El resultado arrojado fue un 6,7 % de pronósticos incorrectos, en la fase de prueba; lo que significa que de cada 100

pacientes 93 serán clasificados correctamente en el grupo correspondiente según el modelo aplicado (Tabla 2).

Tabla 2. Correlaciones de Pearson entre la mortalidad y variables independientes

Variables	Correlación	Significación (bilateral)
TAS	-0,471	0,001
TAD	-0,571	0,000
Creatinina	0,294	0,042
FR	0,362	0,012
FC	0,142	0,336
PO2	-0,127	0,390
Hb	0,316	0,029
Na	-0,424	0,003
Edad	0,324	0,32

En la tabla 3 se observa que tuvo un elevado porcentaje de acierto en la predicción general, con un 93,3 %. Lo que resulta significativo a la hora de predecir correctamente los pacientes vivos, después de transcurrido 5 días, con un 100 % de precisión, por tan solo 75 % de los predichos como occisos.

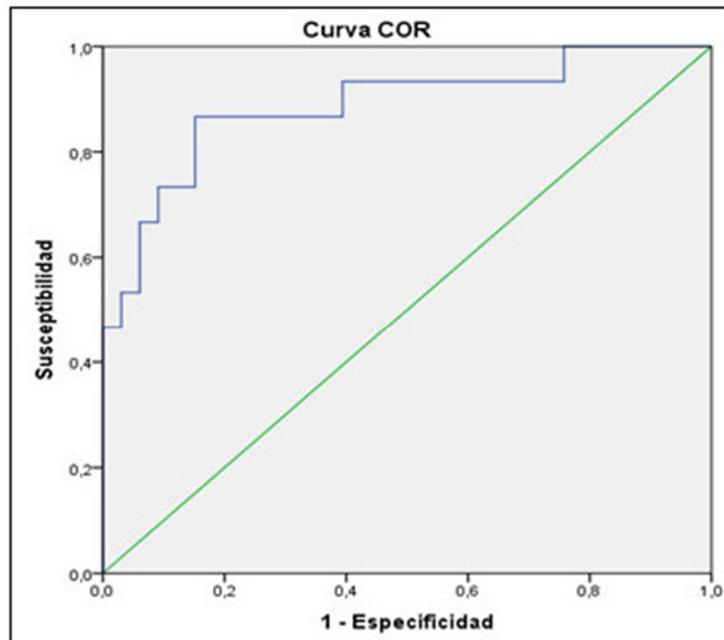
Tabla 3. Resumen de la red neuronal. Clasificación

Muestra	Observado	Pronosticado		
		Vivo	Muerto	Porcentaje correcto
Entrenamiento	Vivo	18	4	81,8
	Muerto	3	8	72,7
	Porcentaje global	63,6	36,4	78,8
Prueba	vivo	11	-	100,0
	Muerto	1	3	75,0
	Porcentaje global	80,0	20,0	93,3

Variable dependiente: Mortalidad

En el gráfico se muestra la curva ROC con una significación estadística de 0,03, con el objetivo de encontrar las coordenadas de los valores que estuvieran bajo. La curva y el

área encontrada fue de 0,887, es decir que un valor menor de 6,6 tiene una sensibilidad del 93,3 %.



Gráf. Comportamiento del modelo.

DISCUSIÓN

En relación a las variables demográficas del estudio coinciden con Alarcón A y colab.⁽¹⁷⁾ que en un estudio de costo hospitalario reportan una media muy similar. En cuanto a las medias de la edad hubo similitud con los resultados de Egelund GB y colab.⁽¹⁸⁾

La mortalidad global se comportó como en otros estudios reportados, incluso en neumonías intrahospitalarias.^(12,19-21)

Respecto a la hemoglobina, existieron puntos en común con los de Hernández-Cárdenas C y colab.⁽²²⁾ quienes le asignan a la anemia un OR=1,22 de riesgo de muerte por encima que los pacientes con valores normales. En opinión de los autores este es un problema bastante frecuente en el medio, debido a la anemia multifactorial que presentan muchos ancianos y que por otro lado la terapéutica con hemoderivados es bastante controversial y cara.

Respecto a la relación de la oxigenación con la mortalidad no hay dudas de que a medida que se reduce la presión de oxígeno en las arterias hay un incremento en la mortalidad con una correlación de -0,316.

El análisis en la curva ROC también ha sido utilizado por varios autores para modelar datos con el mismo objetivo. En tal sentido otros especialistas han incorporado otros predictores al pneumonia severity index, con el objetivo de aumentar su sensibilidad,

los cuales reportan la misma sensibilidad que el modelo presentado.⁽²³⁾ También existen otros reportes de estudios que presentan modelos predictivos con mejor sensibilidad y especificidad, pero sin embargo es univariable, y a expensas de la dosificación de la procalcitonina.⁽²⁴⁾ Lo cual en nuestro país es difícil de lograr con la cobertura actual, es por eso que es tan importante poseer una herramienta sencilla, adaptada a los recursos propios y a nuestra realidad.

Se consultaron trabajos que presentan modelos con los mismos objetivos que el expuesto en esta investigación, pero algunos solamente tienen un 38 % de sensibilidad.⁽²⁵⁾

Este modelo matemático, en la generalidad de los casos, es una herramienta útil a pie de cama del paciente, puesto que ayuda a la evaluación pronóstica del mismo. Permite racionalizar los recursos humanos y financieros hacia los más necesitados. Teniendo en cuenta que la valoración clínica del enfermo es insustituible, los autores consideran que este modelo con elevada especificidad, ayuda a corroborar el juicio clínico entorno a la gravedad de los pacientes.

Por todo ello se sugiere su uso en mayor cantidad de pacientes con el fin de perfeccionarlo, adicionarle más variables y adaptarlo a cada servicio en particular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sharma S, Sneath E, Cheng A, et al. Community-acquired syndromes causing morbidity and mortality in Australia. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2017;41(1):E49-E57. Citado en PubMed; PMID: 28385138.
2. Caggiano S, Ullmann N, De Vitis E, et al. Factors That Negatively Affect the Prognosis of Pediatric Community-Acquired Pneumonia in District Hospital in Tanzania. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3). Citado en PubMed; PMID: 28335406.
3. Sparham S, Charles P. Controversies in diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Med J Aust.* 2017;206(7):316-19. Citado en PubMed; PMID: 28403766.
4. MINSAP. Anuario Estadístico de Salud. La Habana: Infomed; 2013 [citado 18/05/2017]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf
5. Khan F, Owens M, Restrepo M, et al. Tools for outcome prediction in patients with community acquired pneumonia. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(2):201-11. Citado en PubMed; PMID: 27911103.
6. Pilotto A, Dini S, Daragjati J, et al. Combined use of the multidimensional prognostic index (MPI) and procalcitonin serum levels in predicting 1-month mortality risk in older patients hospitalized with community-acquired pneumonia (CAP): a prospective study. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30(2):193-97. Citado en PubMed; PMID: 28417242.

7. Chang P, Tsao S, Chang J, et al. Plasma levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 as a biomarker for disease severity of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Chim Acta*. 2016;463:174-180. Citado en PubMed; PMID: 28417242.
8. Kim J, Hong D, Lee K, et al. Usefulness of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration for predicting the severity and mortality of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Chim Acta*. 2016;(462):140-45. Citado en PubMed; PMID: 27662812.
9. Kim JW, Hong DY, Lee KR. Predictive factors of true bacteremia and the clinical utility of blood cultures as a prognostic tool in patients with community-onset pneumonia. *Clin Chim Acta*. 2016;462:140-45. Citado en PubMed; PMID: 27662812.
10. Cárdenas Cruz A, Roca Guiseris J. *Tratado de Medicina Intensiva*. 2da. ed. Barcelona, España: Elsevier; 2017.
11. Noguchi S, Yatera K, Kawanami T, et al. Pneumonia Severity Assessment Tools for Predicting Mortality in Patients with Healthcare-Associated Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration*. 2017; 93(6):441-450. Citado en PubMed; PMID: 28449003.
12. Lenz H, Norby G, Dahl V, et al. Five-year mortality in patients treated for severe community-acquired pneumonia -a retrospective study. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(4):247-52. Citado en PubMed; PMID: 28164259.
13. Vardakas K, Trigkidis K, Falagas M. Fluoroquinolones or macrolides in combination with β -lactams in adult patients hospitalized with community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(4):234-41. Citado en PubMed; PMID: 27965070.
14. Rhedin S, Galanis I, Granath F, et al. Narrow-spectrum β -lactam monotherapy in hospital treatment of community-acquired pneumonia: a register-based cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(4):247-52. Citado en PubMed; PMID: 28017793.
15. Wu J, Jin Y, Li H, et al. Evaluation and significance of C-reactive protein in the clinical diagnosis of severe pneumonia. *Exp Ther Med*. 2015;10(1):175-80. Citado en PubMed; PMID: 26170931.
16. Andersen S, Baunbæk Egelund G, Jensen A, et al . Failure of CRP decline within three days of hospitalization is associated with poor prognosis of Community-acquired Pneumonia. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(4):251-60. Citado en PubMed; PMID: 26170931.
17. Alarcón Á, Lagos I, Fica A. Gastos hospitalarios por neumonía neumocócica invasora en adultos en un hospital general en Chile. *Rev Chilena Infectol [Internet]*. 2016 [citado 18/05/2017];33(4):389-94. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000400003

18. Egelund G, Jensen A, Andersen S, et al. Penicillin treatment for patients with Community-Acquired Pneumonia in Denmark: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):66. Citado en PubMed; PMID: 28427381.
19. Turktan M, Ak O, Erdem H, et al. Community acquired infections among refugees leading to Intensive Care Unit admissions in Turkey. *Int J Infect Dis.* 2017;58: 111-14. Citado en PubMed; PMID: 28419820.
20. Kilic A, Ohkuma R, Grimm JC, et al. A novel score to estimate the risk of pneumonia after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(5):1415-20. Citado en PubMed; PMID: 27085620.
21. Strobel R, Liang Q, Zhang M, et al. A Preoperative Risk Model for Postoperative Pneumonia After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(4):1213-9. Citado en PubMed; PMID: 27261082.
22. Hernández-Cárdenas C, Serna-Secundino H, García-Olazarán J, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Secondary to Influenza A(H1N1)pdm09: Clinical Characteristics and Mortality Predictors. *Rev Invest Clin.* 2016;68(5):235-44. Citado en PubMed; PMID: 27941959.
23. Gordo-Remartínez S, Calderón-Moreno M, Fernández-Herranz J, et al. Usefulness of midregional proadrenomedullin to predict poor outcome in patients with community acquired pneumonia. *PLoS One.* 2015;10(6):e0125212. Citado en PubMed; PMID: 26030588.
24. Tokman S, Barnett C, Jarlsberg L, et al. Procalcitonin predicts mortality in HIV-infected Ugandan adults with lower respiratory tract infections. *Respirology.* 2014;19(3):382-8. Citado en PubMed; PMID: 24460728.
25. De Santis O, Kilowoko M, Kyungu E, et al. Predictive value of clinical and laboratory features for the main febrile diseases in children living in Tanzania: A prospective observational study. *PLoS One.* 2017;12(5):e0173314. Citado en PubMed; PMID: 28464021.

Conflicto de intereses:

El autor declara que no existen conflictos de intereses.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

García Álvarez PJ. Aplicación de redes neuronales en la predicción de mortalidad por neumonía. *Rev Méd Electrón [Internet].* 2018 Sep-Oct [citado: fecha de acceso];40(5). Disponible en:
<http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2462/4029>