

## Correlación de índice $PO_2/FiO_2$ con parámetros inflamatorios y de coagulación en pacientes críticos con covid-19. Lombardía, 2020

$PO_2/FiO_2$  index correlation with inflammatory and coagulation parameters in critically-ill patients with COVID-19 in Lombardy, 2020

Dr. Pedro Julio García Álvarez<sup>1\*</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-6146-6184>

Dr. Leodan Morejón Ramos<sup>1</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-5371-7118>

Dr. Fernando Grasso Leyva<sup>1</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-7928-1380>

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Militar Dr. Carlos J. Finlay. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [pedritojuliog@gmail.com](mailto:pedritojuliog@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad ha revolucionado el enfoque tradicional en el tratamiento de las enfermedades causadas por virus respiratorios. Actualmente, se utilizan marcadores de la respuesta inflamatoria para diagnosticar, estratificar y predecir en muchos casos el comportamiento futuro del enfermo de covid-19.

**Objetivo:** caracterizar la naturaleza de la relación entre el índice  $PO_2/FiO_2$  y los parámetros inflamatorios y de coagulación en pacientes graves por la covid-19, en la región de Lombardía, Italia.

**Materiales y métodos:** se realizó un estudio analítico, longitudinal, retrospectivo con 191 pacientes graves y críticos, que ingresaron con diagnóstico de covid-19 del 1 de abril al 20 mayo de 2020, en el Hospital Mayor de Crema, en la región de Lombardía, Italia.

**Resultados:** las correlaciones evidenciadas fueron las siguientes: proteína C reactiva (-0,417)  $p = 0$ ; procalcitonina (-0,152)  $p = 0,018$ ; dímero D (-0,112)  $p = 0,061$ ; fibrinógeno (-0,272)  $p = 0,000$ ; creatinina plasmática (-0,320)  $p = 0,000$ ;

conteo de linfocitos (0,028)  $p = 0,000$ ; troponina (-0,028)  $p = 0,142$ , y lactato (-0,191)  $p = 0,288$ .

**Conclusiones:** los marcadores inflamatorios en la patogenia de la enfermedad juegan un rol capital, y el enfoque hacia este renglón del tratamiento médico antiinflamatorio de cualquier tipo es mandatorio. Se debe realizar un correcto monitoreo de la coagulación, usar heparinas de bajo peso molecular, así como mantener un adecuado soporte hemodinámico capaz de evitar las disoxias celulares que progresen al fallo multiorgánico.

**Palabras clave:** índice  $PO_2/FiO_2$ ; covid-19; marcadores inflamatorios.

## ABSTRACT

**Introduction:** the knowledge of disease physiopathology has revolutionized the traditional approach in the treatment of diseases caused by respiratory viruses. Currently, the markers of inflammatory answer are used to diagnose, stratify and predict in many cases the future behavior of COVID-19 patients.

**Objective:** to characterize the nature of the relationship between  $PO_2/FiO_2$  (PAFI, Spanish acronym of PA= presión arterial [arterial pressure], FI=fracción inspirada [inspired fraction]) and coagulation and inflammatory parameters in seriously-ill patients with COVID-19, in the region of Lombardy, Italy.

**Materials and methods:** a retrospective, longitudinal, analytic study was carried out in 191 severe and critical patients who were admitted in Hospadale Maggiori di Crema, in the region of Lombardy, Italy, with the diagnosis of COVID-19, in the period April 1<sup>st</sup>–May 20, 2020.

**Results:** the evidenced correlations were the following: reactive C protein (-0.417)  $p=0$ ; procalcitonin (PCT) (-0.152)  $p=0.018$ . D dimer (-0.112)  $p=0.061$ ; Fibrinogen (-0.272)  $p=0.000$ ; Plasma creatinine (-0.320)  $p=0.000$ ; lymphocytes count (0,028)  $p=0,000$ ; troponin (-0.028)  $p=0.142$ ; and lactate (-0.191)  $p=0.288$ .

**Conclusions:** inflammatory markers play a capital role in the disease pathogenesis, and approaching this item of the medical anti-inflammatory treatment is mandatory. It is useful to keep a correct coagulation screening, using low molecular weight heparins, and also keeping an adequate hemodynamic support able to avoid cell dysoxia progressing to multiorgan failure.

**Key words:**  $PO_2/FiO_2$  index; COVID-19; inflammatory markers.

Recibido: 06/07/2020.

Aceptado: 03/02/2021.



## INTRODUCCIÓN

La enfermedad covid-19, causada por el denominado coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2), produce una enfermedad respiratoria aguda que progresa rápidamente en pacientes susceptibles a fases de gravedad, asociadas a una elevada morbilidad producto del síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y de una falla orgánica multisistémica.

El conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad ha revolucionado el enfoque tradicional en el tratamiento de las enfermedades causadas por virus respiratorios. Actualmente, se utilizan marcadores de la respuesta inflamatoria para diagnosticar, estratificar y predecir en muchos casos el comportamiento futuro del enfermo. Así lo plantea Dong et al.<sup>(1)</sup> en un estudio sobre la utilidad de la procalcitonina (PCT). En el caso de la covid-19, esta situación cobra vital importancia, teniendo en cuenta que esta pandemia azota la mayor parte del mundo, prácticamente desde su inicio hace ya seis meses. Tal es así que en muchos países los servicios de salud se han visto sobrepasados debido a la oleada de casos graves y críticos.

Hoy en día, se considera la covid-19 una enfermedad sistémica, con el endotelio como órgano diana, de ahí que a este órgano se han dirigido un sinnúmero de técnicas de diagnóstico y tratamiento. La clínica del paciente crítico es muy similar entre la covid-19 y otras entidades; sin embargo, existen hallazgos que las diferencian a nivel de laboratorio.

Para un intensivista, tratar de explicar el comportamiento de los pacientes y de los índices que se usan habitualmente en el paciente crítico, basado en los nuevos hallazgos de la enfermedad, constituye una quimera, mucho más si la prestación del servicio se realiza en la primera línea de combate.

Para Rodríguez et al.,<sup>(2)</sup> la mortalidad por covid-19 se asocia a un elevado estado inflamatorio y procoagulante. Teniendo en cuenta este criterio, se decide realizar este trabajo con el objetivo de correlacionar el índice  $PO_2/FiO_2$  (PAFI) con cada uno de los parámetros inflamatorios y de coagulación observados en los pacientes atendidos en el Hospital Mayor de Crema, en la región de Lombardía, Italia.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico, longitudinal, retrospectivo, con todos los pacientes graves y críticos que ingresaron entre el 1 de abril y el 20 de mayo de 2020, con diagnóstico de covid-19, en el Hospital Mayor de Crema, en la región de Lombardía, Italia.

El universo estuvo constituido por 191 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Al arribo del paciente se aplicó el índice  $PO_2/FiO_2$  (PAFI) y se correlacionó con los marcadores inflamatorios y de la coagulación detectados en el paciente. El coeficiente de correlación lineal de Pearson se sometió a una prueba de hipótesis unilateral. Se realizó este análisis teniendo en cuenta que el objetivo fue relacionar en una sola dirección, o lo que es lo mismo, evaluar cómo se modifica el índice PAFI según las variaciones de las otras variables y no en sentido inverso. Esto corresponde al nivel explicativo.



Criterios de inclusión:

Pacientes graves y críticos ingresados con diagnóstico de covid-19 entre el 1 de abril y el 20 de mayo de 2020.

Criterios de exclusión:

- Pacientes trasladados desde otro centro hospitalario.
- Pacientes que fallecieron antes de la recogida de todos los datos.

Procesamiento de los datos:

Las variables utilizadas fueron: presión arterial de oxígeno ( $PO_2$ ), fracción inspiratoria de oxígeno ( $FiO_2$ ), proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D, fibrinógeno, creatinina, troponina, conteo de linfocitos, y lactato.

La fuente primaria de obtención de los datos fueron las historias clínicas. Con esta información se confeccionó una base de datos en el sistema SPSS versión 21 para Windows, y con los resultados se realizaron las tablas que se muestran más abajo. Se trabajó con un 95 % de confiabilidad.

Para la realización de la investigación, se garantizó a los pacientes o familiares que los datos obtenidos serían confidenciales y utilizados con fines investigativos. Para constancia de ello, se les hizo firmar el acta de consentimiento informado.

## RESULTADOS

La caracterización general de los pacientes estuvo determinada por una mortalidad en el orden del 22 % del total de graves y críticos. La media de edad fue de 59 para el grupo de los vivos y de 73 para el de los occisos, con una *t* de Student de 0,00.

En la tabla 1 se muestran los resultados de la relación existente entre el índice PAFI y los marcadores inflamatorios realizados al ingreso del paciente. En el caso de la proteína C reactiva (PCR) ( $-0,417$ )  $p = 0,000$  existió una correlación inversa; es decir, que, sin margen de error, debido al valor de *p*, a mayor valor de este marcador, menor valor resultaría en el índice PAFI. El comportamiento de la procalcitonina ( $-0,152$ )  $p = 0,018$  fue similar, aunque mantuvo una menor correlación; sin embargo, se puede afirmar que, con un 1,8 % de error, si se incrementa el valor de la PCT se producirá una reducción del valor del índice PAFI en los pacientes con covid-19.



**Tabla 1.** Relación entre el índice PAFI y los marcadores inflamatorios

Medidas	PAFI	PCR	PCT
Media	125	12	0,56
Error estándar	3,77	0,28	0,06
Límite inferior del intervalo de confianza	117	12	0,44
Límite superior del intervalo de confianza	132	13	0,68
Correlación unilateral PAFI		-0,417	-0,152
p		0,000	0,018

En la tabla 2 se correlacionan los parámetros de la coagulación con el índice PAFI. En el caso del dímero D, se encontró una correlación inversa y débil con un (-0,112)  $p = 0,061$ . Teniendo en cuenta el valor de  $p$ , el margen de error (6,1 %) superó el valor de la confiabilidad planteado al inicio de la investigación, por lo que se considera que el dímero D no influyó en el valor del índice PAFI, según los datos recogidos en los pacientes graves. No obstante, el comportamiento del fibrinógeno, a pesar de que tuvo una correlación negativa (-0,272)  $p = 0,000$ , permitió afirmar, sin margen de error, que a mayor valor del fibrinógeno, menor valor tendrá el índice PAFI.

**Tabla 2.** Impacto en el índice PAFI en relación con los marcadores de la coagulación

Medidas	PAFI	Dímero	Fibrinógeno
Media	125	2,7	565
Error estándar	3,77	0,08	16,8
Límite inferior del intervalo de confianza	117	2,6	531
Límite superior del intervalo de confianza	132	2,9	598
Correlación unilateral PAFI		-0,112	-0,272
p		0,061	0,000

En el caso de los estudios de laboratorio de rutina, existieron diferencias de comportamientos. Un ejemplo de ello es la creatinina plasmática, que mantuvo una correlación inversa (-0,320)  $p = 0,000$ , algo similar a los marcadores inflamatorios y de la coagulación. Según el valor de  $p$ , se puede afirmar, sin margen de error, que a mayor valor de la creatinina, menor valor tendrá el índice PAFI. En el caso del conteo de linfocitos (0,028)  $p = 0,000$ , troponina (-0,028)  $p = 0,142$ , y lactato (-0,191)  $p = 0,288$ , valorando el margen de error de ellos —superior al 5 %

planteado al inicio—, se decidió sostener la hipótesis nula de que no fue posible relacionar estos elementos con el índice PAFI en los pacientes atendidos por covid-19. (Tabla 3)

**Tabla 3.** Impacto de los complementarios de rutina en el índice PAFI

Medidas	PAFI	Creatinina	Linfocitos	Troponina	Lactato
Media	125	161	5,4	4001	1,5
Error estándar	3,77	6,4	0,1	106	0,02
Límite inferior del intervalo de confianza	117	148	5,1	3791	1,49
Límite superior del intervalo de confianza	132	174	5,6	4211	1,59
Correlación unilateral PAFI	-	-0,320	-0,028	0,007	-0,191
p	-	0,000	0,349	0,142	0,288

## DISCUSIÓN

La media de la edad no supuso diferencias marcadas con la literatura revisada. Por ejemplo, Perrotta et al.<sup>(3)</sup> encuentran una media de edad para los pacientes graves similar a la demostrada en este trabajo. Esto está determinado por la elevada susceptibilidad de los ancianos a la aparición de complicaciones producto de la enfermedad, algo que ha sido evidenciado por varios autores.<sup>(4,5)</sup> También ha sido mostrada como un factor independiente de muerte por covid-19 por Du et al.<sup>(6)</sup>

La PCR es un reactante de fase aguda conocido desde hace varios años, el que en la covid-19 tiene un importante valor predictivo en la gravedad, a decir de Liu et al.<sup>(7)</sup> El comportamiento de los marcadores inflamatorios ha sido estudiado por Zeng et al.,<sup>(8)</sup> quienes en un metanálisis lo relacionan con la mortalidad; incluso fue relacionado con la progresión radiológica por tomografía por Tan et al.<sup>(9)</sup>

Valorando que la fisiopatología del SDRA, según se explica en una investigación, implica un proceso inflamatorio con daño en la barrera alveolocapilar, es necesario evidenciar la influencia que tiene en la oxigenación, teniendo en cuenta que esta se relaciona con la gravedad por covid-19.<sup>(10)</sup>

Se consultó un estudio donde se muestra el impacto de la tormenta de citoquinas con el incremento en los decesos por coronavirus.<sup>(11)</sup> De ahí la importancia que posee la terapéutica con tocilizumab como bloqueador de los receptores de IL-6 y reductor de la respuesta inflamatoria. Este estudio coincide con la bibliografía revisada en que la PCR es un indicador de gravedad; sin embargo, la media del valor encontrado en este estudio fue menor que los encontrados en otras investigaciones revisadas.<sup>(12)</sup> Los autores consideran que esto pudiera estar

influenciado por el uso de esteroides en el tratamiento de los pacientes durante los primeros días de la enfermedad, lo que estaba protocolizado en este estudio.

En el caso de la PCT, es importante señalar que se trata de un precursor de la calcitonina. Así lo consideran Taylor et al.,<sup>(13)</sup> quienes también indican que ha sido utilizada como marcador de sepsis de origen bacteriano. De ahí la importancia que tiene en la mortalidad de los pacientes en opinión de los autores, aunque también se puede incrementar en la disfunción hepática, pero al momento del estudio no hubo ningún paciente con fallo hepático secundario a la covid-19.

Respecto a la correlación en la reducción del índice PAFI, se encuentra por Becher et al.<sup>(14)</sup> elevación en sus valores en los pacientes con covid-19, con relación al fenómeno trombogénico presente durante la enfermedad, que ha sido vinculada recientemente, en otra investigación revisada, con la fisiopatología y no como un hecho aislado.<sup>(15)</sup>

Los autores son del criterio que el comportamiento del dímero D en el estudio, podría estar influenciado por el uso de anticoagulación terapéutica con heparinas de bajo peso molecular en todos los casos, lo que se recomienda en otra bibliografía revisada.<sup>(16)</sup>

El fibrinógeno ha sido históricamente relacionado con el SDRA, según plantea Gouda et al.<sup>(17)</sup> No obstante, durante la covid-19 se ha asociado a un estado de hiperfibrinogenemia por mecanismos aún no dilucidados; así se comporta en otros casos estudiados.<sup>(18)</sup> Algunos estudiosos lo consideran, actualmente, un factor de riesgo independiente de muerte por la enfermedad.<sup>(19)</sup> Esto coincide con lo reportado en el presente estudio, aunque el curso del cuadro puede asemejarse en ocasiones a una coagulación intravascular diseminada, lo que se plantea en otra revisión.<sup>(20)</sup>

En los parámetros de laboratorio de rutina se mostró que existió correlación negativa entre el valor de la creatinina y el lactato y el índice PAFI. Esto no es de extrañar, teniendo en cuenta que son marcadores que implican daño multiorgánico y que este cuadro es frecuente antes o durante la aparición del SDRA. Pero no se evidenció significación en la correlación entre las troponinas de alta sensibilidad y del conteo de linfocitos y el índice PAFI, teniendo como premisas que estos son dos elementos que han sido relacionados con la covid-19. Cabe mencionar que esta entidad ha sido causante de múltiples casos de miocarditis, según se demuestra en un estudio consultado.<sup>(21)</sup>

A partir de lo demostrado en este estudio, se puede concluir con premisas para el manejo del paciente con covid-19, como son la importancia de los marcadores inflamatorios en la patogenia de la enfermedad y el enfoque hacia este renglón del tratamiento médico antiinflamatorio de cualquier tipo (asociado a un correcto monitoreo de la coagulación y al uso de heparinas de bajo peso molecular). Por último, se debe mantener un adecuado soporte hemodinámico, capaz de evitar las disoxias celulares que progresen al fallo multiorgánico. Estos pilares, unidos a una adecuada estrategia ventilatoria según el índice PAFI, podría ayudar a la supervivencia de los pacientes críticos y graves con covid-19.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dong J, Lee S, Myungshin K, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based SEPSIS-3. *J Clin Lab Anal.* 2019; 33(9):e22996. Citado en PubMed; PMID: 31420921.
2. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J of Autoimmunity [Internet].* 2020 Nov [citado 23/06/2020]; 114: 102506. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841120301281>
3. Perrotta F, Corbi G, Mazzeo G, et al. COVID 19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Aug; 32(8): 1599-1608. Errata en: *Aging Clin Exp Res.* 2020 Sep; 32(9): 1909. Citado en PubMed; PMID: 32557332.
4. Wang L, He W, Yu X, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect.* 2020 Jun; 80(6): 639-45. Citado en PubMed; PMID: 32240670.
5. Kang S, Peng W, Zhu Y, et al. Recent progress in understanding 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated with human respiratory disease: detection, mechanisms and treatment. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 May; 55(5): 105950. Citado en PubMed; PMID: 32234465.
6. Du RH, Liang LR, Yang CQ, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020 May 7; 55(5): 2000524. doi: 10.1183/13993003.00524-2020.
7. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020 Mar; 63(3): 364-74. Citado en PubMed; PMID: 32048163.
8. Zeng F, Huang Y, Guo Y, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020 Jul; 96: 467-74. Citado en PubMed; PMID: 32425643.
9. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol.* 2020 Jul; 92(7): 856-62. Citado en PubMed; PMID: 32281668.
10. Villar J, Zhang H, Slutsky A. Lung Repair and Regeneration in ARDS: Role of PECAM1 and Wnt Signaling. *Chest.* 2019 Mar; 155(3): 587-94. Citado en PubMed; PMID: 30392791.
11. Zhang C, Wu Z, Li J, et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 May; 55(5): 105954. Citado en PubMed; PMID: 32234467.
12. Liu F, Lin L, MengDa X, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020 Jun; 127: 104370. Citado en PubMed; PMID: 32344321.



13. Taylor R, Jones A, Kelly S, et al. A Review of the Value of Procalcitonin as a Marker of Infection. *Cureus*. 2017 Apr 10;9(4): e1148. Citado en PubMed; PMID: 28497010.
14. Becher Y, Goldman L, Schacham N, et al. D-dimer and C-reactive Protein Blood Levels Over Time Used to Predict Pulmonary Embolism in Two COVID-19 Patients. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(6):001725. Citado en PubMed; PMID: 32523928.
15. McFadyen J, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ Res*. 2020 Jul 31;127(4): 571-87. Citado en PubMed; PMID: 32586214.
16. Costanzo L, Palumbo F, Ardita G, et al. Coagulopathy, thromboembolic complications and the use of heparin in COVID-19 Pneumonia. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020 Sep; 8(5):711-6. Citado en PubMed; PMID: 32561465.
17. Gouda M, Shaikh S, Bhandary Y. Inflammatory and Fibrinolytic System in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Lung*. 2018 Oct;196(5): 609-16. Citado en PubMed; PMID: 30121847.
18. Thachil J. The protective rather than prothrombotic fibrinogen in COVID-19 and other inflammatory states. *J Thromb Haemost*. 2020 Aug;18(8):1849-52. Citado en PubMed; PMID: 32588535.
19. Bi X, Su Z, Yan H, et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count. *Platelets*. 2020 Jul 3; 31(5):674-9. Citado en PubMed; PMID: 32367765.
20. Zhang Y, Cao W, Xiao M, et al. Clinical and coagulation characteristics in 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020 Mar 28;41(0):e006. Citado en PubMed; PMID: 32220276.
21. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020 Sep;17(9):1463-71. Citado en PubMed; PMID: 32387246.
22. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 in patients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):110-8. Citado en PubMed; PMID: 32294485.
23. Medeiros Figueiredo A, Daponte-Codina A, Moreira Marculino D, et al. Factores asociados a la incidencia y la mortalidad por COVID-19 en las comunidades autónomas. *Gac Sanit [Internet]*. 2020 [citado 28/06/2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911120301242?via%3Dihub>
24. Chen Q, Xu L, Dai Y, et al. Cardiovascular manifestations in severe and critical patients with COVID-19. *Clin Cardiol*. 2020 Jul; 43(7): 796-802. Citado en PubMed; PMID: 32562427.



### **Conflictos de intereses**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### **Contribución de autoría**

Pedro Julio García Álvarez: recolección de información, análisis estadístico y confección de informe final.

Leodan Morejón Ramos: recolección de datos.

Fernando Grasso Leyva: recolección de datos.

### **CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO**

García Álvarez PJ, Morejón Ramos L, Grasso Leyva F. Correlación de índice  $PO_2/FiO_2$  con parámetros inflamatorios y de coagulación en pacientes críticos con covid-19. Lombardía, 2020. Rev Méd Electrón [Internet]. 2021 Jul.-Ago. [citado: fecha de acceso]; 43(4). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3976/5205>

