

Maculopatía en ojo de buey por uso de cloroquina. Presentación de un caso

Maculopathy in bull's eye due to the use of chloroquine. Presentation of a case

Dra. Yanaisy C. Menéndez Hernández^{1*,**}  <https://orcid.org/0000-0003-1731-3903>

Dra. Enilda Carmenate Cruz^{1,***}  <https://orcid.org/0000-0003-0573-0929>

Dra. Lourdes Ariadna Ribot Ruiz^{1,****}  <https://orcid.org/0000-0002-8847-8185>

Dra. Kenia Cutiño Hernández^{1,****}  <https://orcid.org/0000-0003-2380-2738>

Dra. Yurelkys Pérez Gutiérrez^{1,****}  <https://orcid.org/0000-0002-6800-568X>

¹ Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández. Matanzas, Cuba.

* Autor para la correspondencia: yperez.ssp@infomed.sld.cu

RESUMEN

Se reportó el caso de un paciente con maculopatía en ojo de buey, asociada al uso de cloroquina. El uso de cloroquina en patologías reumatológicas puede provocar daño retinal relacionado con la dosis y el tiempo de evolución del tratamiento. Puede provocar desde afectación visual leve hasta daño irreversible de la visión, lo que depende del tiempo en que se realice el diagnóstico. Se presentó una paciente de 72 años, con diagnóstico de artritis reumatoide desde hace 21 años y tratamiento con cloroquina desde hace 15. Acudió a consulta con disminución de la visión lenta y progresiva bilateral. En el examen oftalmológico de fondo de ojo se diagnosticó

maculopatía en ojo de buey. Este diagnóstico se confirmó por estudios de autofluorescencia y por la tomografía de coherencia óptica.

Palabras clave: maculopatía; cloroquina; afectación visual.

ABSTRACT

A case is reported of a patient with maculopathy in bulls' eye associated to the use of chloroquine. The use of chloroquine associated with rheumatologic diseases can cause retinal damage related to the dose and the time of treatment evolution. It can cause from mild visual impairment to irreversible vision damage depending on the time the diagnosis is made. A 72-year-old female patient is presented with a diagnosis of rheumatoid arthritis for 21 years and treatment with chloroquine for 15 years. She assisted the consultation with a slow and progressive bilateral vision decrease; at the ophthalmological examination of the fundus a maculopathy in bull's eye was diagnosed, later confirmed by auto fluorescence and optical coherence tomography studies.

Key words: maculopathy; chloroquine; visual impairment.

Recibido: 08/07/2020.

Aceptado: 31/01/2021.

INTRODUCCIÓN

El uso de antipalúdicos como la cloroquina e hidroxicloroquina es una opción de tratamiento frecuente en reumatología. Debido a su eficacia, bajo costo y buena tolerancia, se utilizan para tratar patologías como el lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunes, como trastornos reumatológicos, entre ellos artritis crónica juvenil y otras enfermedades del tejido conectivo. En países de África y Sudamérica se utilizan para el control y tratamiento de la malaria.

Los efectos secundarios son generalmente leves, y pueden afectar al tracto gastrointestinal, presentándose dolor epigástrico, anorexia, diarrea, alteraciones metabólicas y oculares, como visión borrosa, alteraciones de la acomodación, opacidades corneales y retinopatías.⁽¹⁾ La lesión macular representa una complicación seria, ya que es irreversible en algunos casos, en especial si no se detecta tempranamente, y puede ocasionar deterioro visual grave e incluso ceguera.

La toxicidad se debe al depósito intracelular del fármaco en fotorreceptores, y en particular en el epitelio pigmentario, que puede actuar como reservorio una vez suspendido el tratamiento, perpetuando el daño ocular.^(2,3)

El término maculopatía en ojo de buey, fue utilizado por primera vez por Kearns y Hollenhorst en 1966, para describir la apariencia clínica de la retinopatía por cloroquina. Anteriormente, en 1963, Sloan y Goodman habían reportado lesiones similares en pacientes con distrofia de retina. La apariencia clínica del ojo de buey se caracteriza por irregularidad en la pigmentación macular (sal y pimienta), principalmente en sectores inferiores con ausencia de brillo foveolar en fases iniciales, para terminar con una zona hiperpigmentada central irregular, rodeada de halo concéntrico hipopigmentado.

Las lesiones pueden rebasar la mácula para situarse a ambos lados del nervio óptico. La retinopatía toxica se presenta en algunos pacientes que ingieren medicamentos vía sistémica y en dosis dependiente.^(4,5) Si bien el hígado y el riñón son quienes desarrollan mayor toxicidad, el epitelio pigmentado del área macular puede estar comprometido hasta en un 1 % de los casos. Cuando se establece la imagen clínica característica en "ojo de buey", el daño del epitelio pigmentario de la retina (EPR) ya está establecido, por lo que es muy importante monitorizar a los pacientes mediante campimetrías computarizadas previas, que muestren cambios tempranos, como escotomas relativos.

En estos estudios se deben valorar los 10 grados centrales, con estímulo luminoso rojo de preferencia, además de evaluar la capacidad visual y la percepción al color mediante pruebas tipo Farnsworth.⁽⁵⁾ La maculopatía debe ser bilateral y simétrica. Un cambio unilateral o sospechoso no es indicativo de suspender la terapia. La meta es encontrar cambios tempranos, ya que dos tercios de estos pacientes pueden continuar perdiendo agudeza y campo visual, a pesar de la suspensión del tratamiento. Otros pacientes con escotoma paracentral temprano no avanzan cuando se suspende al tiempo, y un grupo muy pequeño logra tener regresión.^(3,5,6)

Las lesiones maculares se relacionan directamente con la dosis, que es acumulativa. Existe un mayor riesgo de toxicidad para los pacientes obesos, los que presentan insuficiencias renales y adultos mayores de complexión delgada. Las dosis tóxicas conocidas son una administración ininterrumpida mayor a 3,5 mg/kg/día en un periodo de 2 a 4 años o más, o una dosis acumulativa total de 100 a 300 g.⁽²⁻⁶⁾

La toxicidad puede ser tan grave que los cúmulos pueden ser extramaculares, o incluso provocar opacidad de córnea y depósitos en el cristalino. Las aminoquinolonas tienen afinidad por tejidos pigmentados, de ahí que pudiere haber cambios maculares muchos años después de haber interrumpido el tratamiento.^(6,7)

La dosis diaria normal para el tratamiento de los trastornos reumatológicos es de 250 mg. Se excreta del cuerpo muy lentamente y se concentra en las estructuras del ojo que contienen melanina, como el EPR y la coroides. La toxicidad de la cloroquina está relacionada con la dosis. Una dosis acumulativa menor de 100 g o una duración del tratamiento de menos de 1 año, raramente se asocia con lesión retiniana. El riesgo de toxicidad aumenta significativamente cuando la dosis acumulativa excede los 300 g (250 mg/día por 3 años).^(6,7)

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 72 años, con diagnóstico de artritis reumatoide desde hace 21, para lo cual llevaba tratamiento con cloroquina desde hacía 15 años, con una dosis de 250 mg/día; además de prednisona, con dosis inestables durante los últimos cinco años.

Acudió a consulta de Oftalmología refiriendo disminución de la visión de forma lenta y progresiva bilateral, que venía evolucionando desde hacía dos años y que en el momento en que acudió a consulta se había agudizado.

Examen oftalmológico:

Mejor agudeza visual corregida: Ojo derecho 0.05 (-1.00+0.50x180)

Ojo izquierdo 0.2 (-0.50+1.00x180)

No mejora con agujero estenopeco.

Anexos: dermatochalasis ambos ojos.

Segmento anterior: presencia de arco senil y opacidades grisáceas a nivel de epitelio corneal en su tercio inferior bilateral.

Medios: opacidad subcapsular posterior central en ambos ojos, más extensa en ojo derecho.

Fondo de ojo: hiperpigmentación foveolar central, rodeada por una zona despigmentada, con atrofia del epitelio pigmentario de la retina en ambos ojos. ([Fig. 1](#) y [Fig. 2](#).)

Se realizaron otros exámenes complementarios: perimetría, autofluorescencia ([Fig. 3](#) y [Fig. 4](#)) y tomografía de coherencia óptica ([Fig. 5](#)).

Se estableció el diagnóstico de córnea verticillata, catarata subcapsular posterior y maculopatía asociada al uso de cloroquina en su estadio en "ojo de buey". Se indicó conducta, y se explicó pronóstico visual de la enfermedad.



Fig. 1. Maculopatía en "ojo de buey" del ojo derecho.



Fig. 2. Maculopatía en "ojo de buey" del ojo izquierdo.



Fig. 3. Imagen de autofluorescencia del ojo derecho.



Fig. 4. Imagen de autofluorescencia del ojo izquierdo.

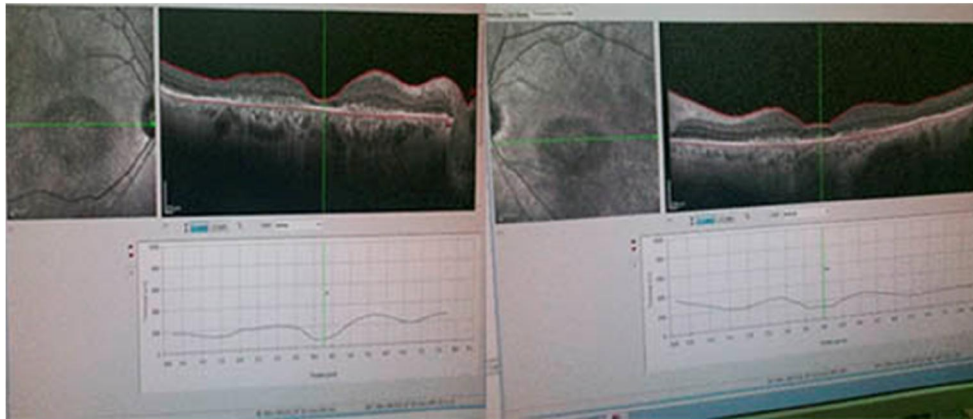


Fig. 5. Tomografía de coherencia óptica.

DISCUSIÓN

En cultivos celulares se ha mostrado que la cloroquina impide la unión del autofagosoma al lisosoma en el epitelio pigmentario de la retina, lo que conduce a una acumulación de material no digerido, especialmente de lipofuscina, y posteriormente a la muerte celular.⁽⁸⁾ Este proceso es acelerado por la luz y parece que también afecta a otras células retinianas.

Tanto la cloroquina como la hidroxicloroquina se unen a la melanina, y se concentran en el epitelio pigmentario de la retina en cantidades muy superiores a las encontradas en otros tejidos, lo que explicaría su toxicidad retiniana. Los primeros estudios histopatológicos realizados en humanos con retinopatía por cloroquina avanzada, mostraron que las células del epitelio pigmentario rellenas de cloroquina unida a la melanina migran y se acumulan en la capa nuclear y plexiforme externa de la retina.⁽⁸⁾

Con estos datos se sugirió que, en primer lugar, ocurre una alteración del metabolismo del epitelio pigmentario de la retina y de su actividad fagocítica de los restos de discos del segmento externo de los fotorreceptores, lo que conllevaría a una posterior degeneración de estos. En cambio, estudios posteriores realizados en primates mostraron que la cloroquina induce cambios histopatológicos reversibles en las membranas citoplasmáticas de las células ganglionares y de los fotorreceptores, sugiriendo que la lesión se inicia en estas células y después afecta al epitelio pigmentario de la retina. Así se pudo observar en las alteraciones encontradas en el fondo de ojo de la paciente estudiada.

La maculopatía por cloroquina puede subdividirse para su estudio en los diferentes estadios de gravedad.^(2,7-9)

La premaculopatía consiste en cambios funcionales y estructurales precoces, anteriores a cualquier signo oftalmoscópico visible. El objetivo de las pruebas de cribado es detectar la toxicidad en esta fase, antes de que se produzca una lesión irreversible.

La tomografía de coherencia óptica (TCO) de alta resolución, puede mostrar pérdida de la línea de unión de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores como signo precoz, y es relativamente sensible.

La autofluorescencia del fondo de ojo y la medición de la densidad del pigmento macular también pueden ser útiles. Si se dispone del electroretinograma multifocal puede demostrar cambios.

Pueden detectarse defectos sutiles del campo visual central, por ejemplo, Humphrey 10-2, rejilla de Amsler, aunque probablemente la perimetría estándar es menos sensible que las técnicas de imagen reseñadas anteriormente.

Puede haber leves defectos de la visión cromática, pero las láminas de Ishihara usadas normalmente tienen relativamente poca sensibilidad en este contexto.

La maculopatía precoz se caracteriza por una modesta disminución de agudeza visual (AV) de 6/9-6/12 y sutiles trastornos maculares; la angiografía fluoresceínica puede demostrar las alteraciones más claramente.

La progresión de la retinopatía desde una pérdida de AV moderada a grave (6/36-6/60) se acompaña del deterioro correspondiente del aspecto clínico, y se observa una lesión macular en "ojo de buey", que se caracteriza por una isla foveolar de pigmento con una zona despigmentada de atrofia alrededor del EPR, y rodeada a su vez por un anillo hiperpigmentado. A continuación, se desarrolla una lesión macular más acusada, con atrofia difusa del EPR alrededor de la fovea. Las arteriolas retinianas pueden estar adelgazadas, y pueden formarse grumos de pigmentos en la retina periférica. Las características fundoscópicas de la paciente estudiada fueron las mismas que las descritas en este estadio.

En la actualidad, la autofluorescencia de fondo de ojo, la tomografía de coherencia óptica y la electroretinografía multifocal se están utilizando de manera creciente en el estudio de la retinopatía por cloroquina. Estas técnicas, además de identificar los daños retinianos que la cloroquina ocasiona y permitir un mejor seguimiento de los mismos, se están mostrando muy útiles en la detección temprana de su toxicidad.^(4,5,10,11)

Al caso estudiado se le realizó este tipo de examen, mostrando características importantes para el diagnóstico de la enfermedad, que fue detectada en un estadio muy avanzado.

La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (TCO-SD), desarrollada en 1991 por Huang et al., es una técnica de interferometría de baja coherencia, que permite la obtención de imágenes de secciones transversales de tejidos en vivo. La TCO-SD es especialmente útil en Oftalmología para el estudio de la retina, ya que se requiere resolución micrométrica y profundidad de penetración milimétrica.⁽¹⁰⁾ Con este medio se obtienen imágenes de la retina y se pueden conocer datos cuantitativos de la misma, como el grosor de sus capas.

La TCO-SD tiene una resolución de 3,5 micras, en vez de las 10 de la TCO estándar, y una velocidad 75 veces mayor, lo que permite obtener imágenes de alta definición. Los autores antes mencionados fueron los primeros en estudiar mediante TCO-SD pacientes tratados con cloroquina y mostrar la utilidad de esta técnica en la detección precoz de su toxicidad.

La ruptura de la línea de conjunción del segmento interno/externo de los fotorreceptores se correlaciona topográficamente con los escotomas paracentrales, y en algunos pacientes los preceden. En los casos más avanzados, como el de la paciente estudiada, se observa una pérdida de la integridad de la retina externa, disminución del número de fotorreceptores y una atrofia del epitelio pigmentario de la retina que se correlaciona con la maculopatía en "ojo de buey". Esta alteración de la retina externa macular conlleva, a largo plazo, a una disminución significativa del grosor de la mácula. Alteraciones en la retina interna también han sido descritas, como adelgazamiento de la capa de células ganglionares y de la plexiforme interna. Estos datos muestran que la TCO-SD es una técnica no solo útil para el diagnóstico temprano de la toxicidad por cloroquina, sino también para el pronóstico de su evolución.⁽¹¹⁾

La maculopatía por el uso de cloroquina es una patología que en la mayoría de los pacientes se detecta en formas más tempranas de la enfermedad, evitando los estadios donde se hace irreversible la recuperación visual, a pesar de suspender el tratamiento. En la paciente estudiada, debido al deterioro de salud propio de la enfermedad de base, se le dificultó realizar exámenes oftalmológicos periódicos, lo que provocó un compromiso visual importante, por lo que decidió asistir a consulta de Oftalmología. Característicamente, en este estadio de la enfermedad se presenta la forma de un ojo de buey o *donut*, con un área central rodeada por un anillo de hipopigmentación, rodeado a su vez por un área de hiperpigmentación relativa.^(4,5)

La retinopatía por antimaláricos se ha relacionado más con el uso de cloroquina que con el de hidroxycloquina, con dosis diarias ajustadas al peso ideal, superiores a 3-4 mg/kg (difosfato de cloroquina) y a 6,5 mg/kg (sulfato de hidroxycloquina), y también a su uso en pacientes con función renal deteriorada.^(4,5,12) Existen controversias acerca del papel que tienen en el desarrollo de la retinopatía la dosis total acumulada y la duración del tratamiento; es la dosis diaria ajustada al peso ideal el parámetro más importante.

Recientemente, varios autores han cuestionado la necesidad de revisiones periódicas para detectar toxicidad ocular por antipalúdicos. No obstante, otros, especialmente oftalmólogos, sostienen que la necesidad de la vigilancia deriva de la alta prevalencia de pacientes que reciben un exceso de dosis, y menos en la necesidad inherente a una dosificación del fármaco ajustado al peso. No está claro cuál o cuáles son los test que deben ser usados ni el intervalo en que deben ser aplicados. Se han propuesto diferentes estudios, como el de la rejilla de Amsler, la agudeza visual, el test de colores, los campos visuales, fondo de ojo, TCO, el electrooculograma y la angiografía.^(4,5,13)

La retinopatía por cloroquina presenta una incidencia baja. En una excelente revisión de 2006 sobre la toxicidad ocular de la cloroquina, Yam y Kwok mostraron que desde 1963, cuando se publicó el primer caso de retinopatía por este fármaco, hasta mayo de 2005, solo se documentaron 47 casos en todo el mundo, pese a estimarse en 1 millón los pacientes tratados con cloroquina o hidroxycloquina en este período de tiempo.⁽¹⁴⁾

La serie más larga de pacientes reumatológicos estudiada hasta el momento, realizada en la región sur del estado de California, en los Estados Unidos, muestra que de 1 207 pacientes tratados con hidroxicloroquina, solo uno presentó retinopatía, para una incidencia del 0,08 %. En un estudio posterior realizado en Grecia, con una cohorte oftalmológica de 526 pacientes, la incidencia de retinopatía irreversible por hidroxicloroquina fue del 0,38 %.⁽¹⁴⁾

Últimamente, un informe de la Academia Americana de Oftalmología divide a los pacientes dependiendo de la presencia de determinados factores en bajo o alto riesgo de desarrollar maculopatía por uso de antipalúdicos.^(4,15)

Se exponen los siguientes factores de riesgo:

- *Bajo riesgo*
- Dosis menores a 6,5 mg/kg de hidroxicloroquina o 3 mg/kg de cloroquina.
- Menos de cinco años de tratamiento.
- Dosis acumulada menor de 200 g de hidroxicloroquina y 100 g de cloroquina.
- Dosis calculada de acuerdo al peso, sin exceder dosis segura diaria.
- Ausencia de enfermedad hepática o renal.
- Sin enfermedad retiniana preexistente.
- Menor de 60 años de edad.

Alto riesgo

- Dosis mayores a 6,5 mg/kg de hidroxicloroquina o 3 mg/kg de cloroquina.
- Más de cinco años de tratamiento.
- Dosis acumulada mayor de 200 g de hidroxicloroquina y 100 g de cloroquina.
- Dosis diaria calculada en relación al peso, en pacientes con sobrepeso.
- Presencia de enfermedad hepática o renal.
- Enfermedad retiniana preexistente.
- Mayor de 60 años de edad.

Prevención primaria y recomendaciones:

- Evitar siempre que sea posible el uso de cloroquina.
- No exceder 6,5 mg/kg/día como dosis máxima de hidroxicloroquina.
- Revisar las funciones renal y hepática al inicio del tratamiento.
- Realizar una revisión oftalmológica que incluya mejor agudeza visual corregida, visión al color, rejilla de
- Amsler, fundoscopia y campo visual, al inicio del tratamiento y una vez al año, siempre que no existan factores de riesgo.
- Instruir al paciente a realizarse autoevaluaciones con la rejilla de Amsler.

La maculopatía en "ojo de buey" se caracteriza por la concentración de cloroquina en las estructuras del ojo que contienen melanina, como el epitelio pigmentario retinal y

la coroides. Se relaciona con la dosis del medicamento utilizada y el tiempo de tratamiento, provocando grados de afectación visual que pueden evolucionar en diferentes estadios, con daño irreversible si no se realiza su diagnóstico en fases iniciales de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum [Internet]. España: Asociación Española de Pediatría; 2015 [citado 12/03/2020]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>
2. Browling B, Kanski. Oftalmología clínica. Un enfoque sistémico. Cap. 20. 8va ed. España: Elsevier; 2016. p. 854-5.
3. Schachat Andrew P, ed. Ryan's Retina E-book. Section 5. 6ta ed. España: Elsevier; 2017. p. 1719.
4. American Academy of Ophthalmology. Practicing Ophthalmologists Curriculum Disclaimer and Limitation of Liability. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2017 p. 242-7. Disponible en: https://store.aao.org/media/resources/17686372/pod_retina_dwlnld.pdf
5. Mitra RA, Mider WF. Drug Toxicity of the Posterior Segment. Cap. 89. Ento Key; 2017. p. 1534-5. Disponible en: <https://entokey.com/drug-toxicity-of-the-posterior-segment/>
6. Cukras C, Huynh N, Vitale S, et al. Subjective and objective screening test for hydroxychloroquine toxicity. Ophthalmology. 2015; 122(2): 356-66. Citado en PubMed; PMID: 25444344.
7. Carlomagno A, Silveira G, Rebella M, et al. ¿Se pueden disminuir las dosis de hidroxycloquina en pacientes con lupus en remisión prolongada? Rev Méd Urug [Internet]. 2018 [citado 12/03/2020]; 34(1): 152-7. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902018000100152
8. Danza A, Graña D, Goñi M, et al. Hidroxycloquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Rev Médica Chile [Internet]. 2016 [citado 12/03/2020]; 144(2): 232-40. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000200012
9. Tejera Santana M, Oshanahan Navarro G, García Oliva I, et al. Recomendaciones actuales en el screening de la toxicidad ocular por antipalúdicos. Arch Soc Canar Oftal [Internet]. 2015 [citado 12/03/20]; 26: 17-23. Disponible en: <http://sociedadcanariadeoftalmologia.com/wp-content/revista/revista-26/26sco06.pdf>

10. Abazari A, Allam SS, Adamus G, et al. Optical coherence tomography findings in autoimmune retinopathy. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2012 [citado 12/03/2020]; 153(4): 750-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002939411007203>
11. Garza-León M, Flores Alvarado DE, Muñoz-Bravo JM. Toxicidad retiniana asociada al uso de medicamentos antipalúdicos: revisión de la literatura y presentación de un caso. *Medwave* [Internet]. 2016 Jun [citado 12/03/2020]; 16(5): e6471. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/6471>
12. Marmor MF, Kellner U, Lai T, et al. Retinopatía por cloroquina e hidroxiclороquina. *Ophthalmology* [Internet]. Argentina: Intramed; 2016 [citado 12/03/2020]. p. 1386-94. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=90387>
13. Donate Tercero A, Blanco Machite C. Retinopatía por antipalúdicos. *Control Oftalmológico* [Internet]. España: Laboratorios Thea; 2018 [citado 12/03/2020]. Disponible en: https://www.laboratoriosthea.com/medias/thea_informacion_81.pdf
14. Rodríguez Ferrer JM, Sáez Moreno JA, Rodríguez Hurtado FJ. Retinopatía por hidroxiclороquina: nuevas evidencias y recomendaciones. *Actualidad Médica* [Internet]. 2014 [citado 12/03/2020]; (792): 85-91. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5347512>
15. American Academy of Ophthalmology. *Retinal Degenerations Associated with Systemic Disease*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2014-2015.

Conflictos de intereses

Las autoras declaran que no existen conflictos de intereses.

** Participó en la concepción y diseño del trabajo, en la evaluación del paciente, así como en la elaboración de las versiones original y final del manuscrito.

*** Cooperó en la evaluación del paciente, en la concepción y diseño de la investigación y realizó búsquedas bibliográficas.

**** Participó en la redacción de la introducción del trabajo y realizó búsquedas bibliográficas.

***** Participó en la discusión de los resultados, colaboró en la redacción de la discusión del trabajo y realizó búsquedas bibliográficas.

***** Colaboró en la elaboración de la discusión, realizó búsquedas bibliográficas y realizó la revisión final del trabajo.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Menéndez Hernández YC, Carmentate Cruz E, Ribot Ruiz LA, et al. Maculopatía en ojo de buey por uso de cloroquina. Presentación de un caso. Rev Méd Electrón [Internet]. 2021 Mar.-Abr. [citado: fecha de acceso]; 43(2). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3982/5083>