

Caracterización de los enfermos con neumonía asociada a la ventilación mecánica invasiva

Characterization of Patients with Pneumonia Associated with Invasive Mechanical Ventilation

Donel González-Díaz^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9791-0283>

Carlos Gabriel Velasco-Taipicaña¹ <https://orcid.org/0000-0002-3124-9752>

Sergio Fernández-García¹ <https://orcid.org/0000-0002-4923-1526>

Drialis Díaz-Garrido¹ <https://orcid.org/0000-0002-6345-4259>

Hilev de las M. Larrondo Muguercia¹ <https://orcid.org/0000-0002-1085-9666>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: dmachual@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La neumonía asociada a ventilación mecánica es la complicación infecciosa más frecuente en pacientes tratados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Aproximadamente entre el 30 y el 70 % de las muertes que ocurren en los pacientes graves están asociadas a esta complicación.

Objetivos: Caracterizar, desde la perspectiva clínica-epidemiológica, a los enfermos con neumonía asociada a ventilación mecánica de la unidad de cuidados intensivos, del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, en el periodo noviembre 2018 a diciembre 2019.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo y transversal en 57 pacientes con diagnóstico clínico, radiológico y/o microbiológico de neumonía asociada a la ventilación mecánica. Las variables medidas fueron: edad, sexo, tiempo del diagnóstico de neumonía luego de la ventilación mecánica, microorganismo etiológico y su forma de aislamiento, estado de egreso del paciente.

Resultados: Predominaron pacientes con edad mayor de 60 años (57,9 %), sin diferencias de género, 28 masculinos y 29 femeninos. El 78,9 % de los pacientes

presentaron neumonía precoz. La aspiración de secreciones fue la principal forma de aislamiento del microorganismo (45,6 %), siendo el agente etiológico más común el *Staphylococcus aureus* (26 %). El 80,7 % fueron egresados vivos, solo el 19,3 % de los casos fallecieron.

Conclusiones: La neumonía precoz fue la forma clínica más frecuente. La aspiración de secreciones fue la principal forma de aislamiento del microorganismo etiológico de la neumonía asociada a la ventilación mecánica, siendo el *Staphylococcus aureus* el más común. Predominó el estado de egreso vivo de los pacientes.

Palabras clave: ventilación mecánica; neumonía asociada a ventilación mecánica; neumonía.

ABSTRACT

Introduction: Pneumonia associated with mechanical ventilation is the most frequent infectious complication in patients treated in Intensive Care Units. Approximately 30-70 % of deaths that occur in critically ill patients are associated with this complication.

Objectives: To describe the clinical-epidemiological behavior of patients with pneumonia associated with mechanical ventilation in the Intensive Care Unit, at Hermanos Ameijeiras Hospital, from November 2018 to December 2019.

Methods: A descriptive and cross-sectional study was carried out in 57 patients with clinical, radiological and / or microbiological diagnosis of pneumonia associated with mechanical ventilation. The variables measured were age, sex, time of diagnosis of pneumonia after mechanical ventilation, etiological microorganism and its form of isolation, state of the patient at discharge.

Results: Patients older than 60 years (57.9 %), without gender differences, predominated, 28 males and 29 females. 78.9 % of the patients had early pneumonia. Aspiration of secretions was the main form of isolation of the microorganism (45.6 %), *Staphylococcus aureus* was the most common etiological agent (26 %). 80.7 % were discharged alive, only 19.3 % of the cases died.

Conclusions: Early pneumonia was the most frequent clinical form. Aspiration of secretions was the main form of isolation of the etiological microorganism of pneumonia associated with mechanical ventilation. *Staphylococcus aureus* was the most common. The alive state of the patients at discharge predominated.

Keywords: mechanical ventilation; ventilator-associated pneumonia; pneumonia.

Recibido: 26/01/2021

Aprobado: 31/03/2021



Introducción

La ventilación mecánica (VM), constituye una importante herramienta en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia respiratoria. Es utilizada hasta 30-50 % de estos casos, relacionada con urgencias médicas y quirúrgicas que surgen en las unidades de cuidados intensivos. Tal utilidad la convierte en uno de los principales métodos de soporte de las funciones respiratorias y cardíacas. Sin embargo, su aplicación no está exenta de riesgos, ni de efectos potencialmente letales, destacándose dentro de las principales complicaciones de su uso, la aparición de neumonía. La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM) es una complicación pulmonar, que se desarrolla después de 48 a 72 horas de la intubación endotraqueal en pacientes sometidos a VM. Es la complicación infecciosa más frecuente en pacientes admitidos en las (UCI) y afecta 27 % de todos los pacientes en estado crítico.⁽¹⁾

El deterioro de los mecanismos de defensa del paciente y la colonización por microorganismos patógenos de la orofaringe, predisponen al paciente críticamente enfermo al desarrollo de NAVVM. Existen otros factores a tener en cuenta para el desarrollo de NAVVM, los más frecuentes son: la continua aspiración, la reintubación orotraqueal, la intubación prolongada, la bacteriemia y la falta de movimiento en el paciente intubado y sedado.⁽²⁾

Las NAVVM puede ser de inicio temprano o precoz cuando aparece en los 4 primeros días de intubación. Generalmente es causada por la flora normal orofaríngea o por infecciones dadas por cocos Gram positivos o *Haemophilus influenzae*. Se relaciona a una baja mortalidad y buen pronóstico. También puede ser de inicio tardío cuando aparece en los 5 días posteriores a la VM. Aparece generalmente en enfermos que previamente han recibido tratamiento con antibióticos, lo que facilita la colonización y sobreinfección por gérmenes como: *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos, enterobacterias multirresistentes, *Staphylococcus aureus* metilcillin resistente y las levaduras. Se asocia a mortalidad elevada por ser cepas multirresistentes.⁽³⁾

La NAVVM es un grave problema de salud a nivel mundial que genera grandes gastos a las instituciones de salud, por la larga estancia hospitalaria y el uso de agentes microbianos de amplio espectro con su elevado costo. En los pacientes con infecciones intrahospitalarias, aproximadamente 60 % de las muertes están asociadas con NAVVM, con tasas de mortalidad que oscilan entre 7 y el 76 % y

dependen de la definición, el tipo de hospital o UCI, la población y el estado del paciente.⁽⁴⁾

La literatura médica internacional reporta que la tasa de incidencia promedio de NAVM es 7 casos por 1 000 días de asistencia ventilatoria mecánica, oscilando entre 1 hasta 20 casos/1 000 días ventilador. Los pacientes con VM por más de 48 horas, tienen una mortalidad de 20-25 % con 1 % adicional por cada día de VM. Se estima que el riesgo de adquirir neumonía es 21 veces mayor en los pacientes con VM, comparado con los pacientes no sometidos a dicho procedimiento.⁽³⁾ La mortalidad adicional que ocasiona la NAVM, tiene un amplio rango que va desde 30 al 70 %. En los sobrevivientes, se prolonga significativamente la estancia hospitalaria entre 19 a 44 días. Además, se plantea que el 76 % de los casos con NAVM es ocasionada por microorganismos multirresistentes.⁽⁴⁾

La caracterización del patrón clínico epidemiológico de la NAVM, como objetivo de esta investigación en pacientes ingresados en la UCI del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras en La Habana, permite establecer guías prácticas para mejorar la atención de los pacientes y estimar su estado al egreso.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y transversal en pacientes que estuvieron sometidos a régimen de ventilación mecánica en la UCI, del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, en el periodo de noviembre de 2018 a diciembre del 2019. El universo de estudio fue la totalidad de pacientes ingresados en la UCI. La muestra quedó constituida por (n=57) pacientes con NAVM.

Los datos sobre las variables: edad, sexo, tiempo de diagnóstico de neumonía luego de la ventilación mecánica, microorganismo etiológico, su forma de aislamiento y estado de egreso fueron recogidos de las historias clínicas de los pacientes.

Se definió NAVM, la que se desarrolló después de 48 a 72 horas de la intubación endotraqueal, en pacientes sometidos a VM. Se clasifica en precoz, si aparece en los primeros cuatro días de la VM y tardía a partir del quinto día. Para el diagnóstico de NAVM se tuvo en cuenta los siguientes criterios:

Clínicos:

- La presencia de fiebre ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$) no explicada por otra causa.
- Leucocitosis ($> 12,000$ células/ml) o leucopenia ($< 4,000$ células/ml).
- La alteración del estado mental sin que lo explique otra causa.

-La aparición de secreción purulenta, el incremento en su producción o modificación en sus características.

Radiológicos:

-Infiltrados nuevos, persistentes, progresivos o cavitados, visualizados en dos o más radiografías seriadas.

Microbiológicos:

-Cultivo positivo de las secreciones respiratorias.

Se especificó en cuanto al microorganismo etiológico: gérmenes o microorganismos microscópicos, que pueden causar enfermedades e infecciones si penetran en el cuerpo humano, más frecuentes aislados en los cultivos de secreciones respiratorias, en hemocultivo y cultivo de la punta de catéter, cuyas muestras se toma 3 veces por semana.

Se tomó muestra de secreciones respiratorias por cánula y tubo orotraqueal, mediante sonda de aspiración continua a recipiente para toma de la muestra, la realización de lavado bronquial con el broncoscopio flexible, mediante la instilación de solución salina de 10 a 20 ml por el canal interno del broncoscopio, que se recogen en un frasco, para estudio microbiológico. Se realizó extracción de muestra de sangre por vena periférica para realización de hemocultivo. Por último, se realizó cultivo de la punta de catéter, de la cual se necesita cortar el extremo distal (entre 3 - 5 cm), guardar en un frasco estéril para su envío al laboratorio de microbiología. Se valoró el estado al egreso teniendo en cuenta si el paciente se reportó vivo o fallecido al salir de la UCI.

La información obtenida fue depositada en una base de datos a través de la hoja de cálculo Excel Microsoft Office de Windows 10, además fue procesada para los cálculos y análisis posteriores mediante el sistema SPSS versión 23. Se construyeron distribuciones de frecuencias absolutas y relativas. Como medidas de resumen, se utilizaron los porcentajes para las variables cualitativas y el promedio con la desviación estándar para las cuantitativas. Se diseñaron tablas y gráficos para el mejor análisis e interpretación de los resultados.

Los principios de la bioética, según la Declaración de Helsinki, guiaron la actuación de los investigadores. La información se utilizó con fines puramente científicos.

Resultados

La relación mujer (n=29, 50,9 %): hombre (n=28, 49,1 %) fue de 1:1, con un rango de 21 a 85 años y una edad media de 60,0 ± 15,5 años. Predominó el grupo de 60 años y más (57,9 %) en ambos sexos. Los pacientes jóvenes con edades comprendidas entre 20 y 29 años (n=5) fueron todos hombres, (Tabla 1). En el 78,9 % (n=45), la NAVM se diagnosticó en los 4 días de inicio de la VM, mientras que 21,1 % (n=12) restante, esta se diagnosticó a los 5 días o más de iniciada la VM.

Tabla I. Distribución de los pacientes con NAVM según grupos de edad y sexo

Grupos de edad (Años)	Sexo		Total (n=57)
	Masculino n=28	Femenino n=29	
20 a 29	5 (18,5 %)	0 (0,0 %)	5 (8,8 %)
30 a 39	1 (3,7 %)	2 (6,9 %)	3 (5,3 %)
40 a 49	1 (3,7 %)	5 (17,2 %)	6 (10,5 %)
50 a 59	7 (25,9 %)	3 (10,3 %)	10 (17,5 %)
60 y más	14 (50,0 %)	19 (65,5 %)	33 (57,9 %)

Fuente: Historia Clínica.

En la figura 1 se observa que las principales formas de aislamiento del microorganismo fueron mediante la aspiración de secreciones y de hemocultivos, en 26 y 24 pacientes para 45,6 % y 42,1 %, respectivamente, aunque no las únicas.

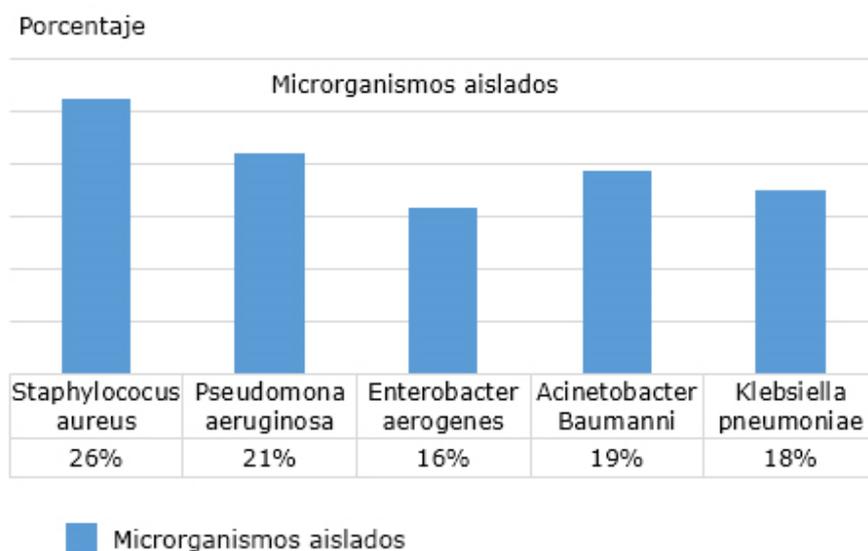


Fuente: Historia Clínica

Fig. 1. Distribución de los pacientes según forma de aislamiento del microorganismo

En la figura 2, se muestra que el microorganismo más frecuente aislado fue el *Staphylococcus aureus* (26 %), seguido por orden de frecuencia la *Pseudomona aeruginosa* (21 %). También se reportaron los microorganismos *Acinobacter*

baumani, *Klebsiella pneumoniae*, y *Enterobacter aerogenes* en 19 %, 18 % y 16 %, respectivamente.



Fuente: Historia Clínica

Fig. 2. Distribución de los pacientes según el microorganismo aislado

Del total de pacientes incluidos en el estudio, (80,7 %), fueron egresados vivos y solo fallecieron 11 casos para 19,3 %.

Discusión

Los resultados expresados en relación con las características demográficas de la población en estudio, coinciden con la literatura internacional. *But* y otros,⁽⁵⁾ en un estudio retrospectivo de 147 pacientes de 19 a 98 años, mostraron que la edad promedio de los pacientes con NAV fue de $69,9 \pm 15,9$ años. También *Liu* y otros,⁽⁶⁾ informan que la probabilidad de NAVM aumentó en más de 1,15 veces por aumento de un año en la edad, confirmado que la edad avanzada (≥ 60 años) es un factor de riesgo independiente de susceptibilidad a la NAV.

La literatura nacional también coincide con esta investigación. En Pinar del Río, provincia de Cuba, en un estudio realizado en la UCI del Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico “Doctor León Cuervo Rubio”, *Pedroso*,⁽⁷⁾ describió un predominio de las personas con 70 años y más (64,9 %), mientras que el sexo femenino estuvo presente en 53,3 % de los casos.

En relación con el género, *Forel* y otros,⁽⁸⁾ realizaron un estudio prospectivo de 339 pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda grave (SDRA), y encontraron que la proporción de pacientes masculinos en el grupo de NAVM fue significativamente mayor que en el grupo sin NAVM, lo que sugiere que el sexo es un factor de riesgo independiente de NAVM.

Las diferencias en el riesgo de NAVM entre hombres y mujeres pueden estar relacionadas con las discrepancias en las hormonas sexuales, los efectos de los polimorfismos de genes relacionados con el género en las respuestas inmunitarias a los fármacos, las diferencias en la distribución de patógenos infecciosos entre hombres y mujeres y las contradicciones en las complicaciones entre hombres y mujeres.⁽⁸⁾

El riesgo acumulativo de desarrollar NAVM es 1 % por día de VM, pero este riesgo se concentra fundamentalmente en los primeros días postintubación y disminuye progresivamente hasta ser mínimo transcurridas dos semanas desde el inicio de la VM. En la serie de *Ali* y otros,⁽⁹⁾ en Qatar, la media de días en ventilación antes de diagnosticar la NAVM fue de $11,9 \pm 9,5$ días, lo que indica la presencia mayoritaria de neumonía tardía.

De manera similar, en el estudio de *Sudulagunta* y otros,⁽¹⁰⁾ se aislaron microorganismos por medio de los cultivos provenientes de muestras respiratorias en 46,0 % de los casos. Los microorganismos etiológicos aislados dependen del mapa microbiológico de cada hospital, diversos son los gérmenes reportados en varias series de estudios, pero concuerdan con la presente investigación.

Martínez y otros,⁽¹¹⁾ informan que los microorganismos más frecuentes aislados fueron el grupo de los *Staphylococcus*, *Acinetobacter* y *Klebsiellas*. Sin embargo, en otras investigaciones como *Garay* y otros,⁽¹²⁾ el *Acinetobacter baumannii* complex, *Pseudomona aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*, fueron los más representativos en 30 %, 29 % y 23 %, respectivamente. También *Pedroso*⁽⁷⁾ refiere que, la *Pseudomona aeruginosa*, es el microorganismo más frecuente aislado en el cultivo de las secreciones respiratorias (32,14 %).

Las guías clínicas publicadas por la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), y la *American Thoracic Society* (ATS), informaron que la tasa de mortalidad por NAVM en los Estados Unidos, alcanzó hasta 13 %.⁽¹³⁾ Por su parte, en Europa un estudio prospectivo multicéntrico, informó que la tasa de mortalidad a 30 días de NAVM fue 29,9 %, la tasa de mortalidad de NAVM temprana fue 19,2 % y la tasa de mortalidad de NAVM tardía fue 31,4 %.⁽¹⁴⁾

En el estudio de *Garay* y otros,⁽¹²⁾ la mortalidad en pacientes con NAVM fue 50 % frente a 31,5 % en aquellos sin NAVM, $p < 0,0002$ con una probabilidad 2,5 veces mayor (1,5-4,1) de muerte en aquellos pacientes con NAVM, respecto a los que ingresaron en UCI y no desarrollaron esta complicación.

En un metanálisis que incluyó 6 284 pacientes provenientes de 24 ensayos de NAVM, la mortalidad total atribuible fue de 13 %, con tasas de mortalidad más altas en pacientes quirúrgicos y pacientes con puntuaciones intermedias en los *scores* de gravedad. La mortalidad atribuible fue cercana a cero en pacientes traumatizados y médicos. Al realizar un análisis de riesgos competitivos en 5 162 pacientes de 19 estudios, se encontró un riesgo relativo de muerte 2,2 veces mayor para pacientes con NAVM.⁽¹⁵⁾ Por otro lado, en el estudio realizado por *Ali* y otros,⁽⁹⁾ se reportó una mortalidad a los 30 días de 23,6 %.

En Cuba se ha reportado una mortalidad mucho mayor a la encontrada en la presente investigación. Por ejemplo, en el estudio realizado en Pinar del Río,⁽⁸⁾ la mortalidad (65,5 %), fue mucho mayor a la descrita en esta investigación.

Finalmente, la neumonía precoz fue la forma clínica más frecuente. La aspiración de secreciones fue la principal forma de aislamiento del microorganismo etiológico de la neumonía asociada a la ventilación mecánica, siendo el *Staphilococcus aureus* el más común. Predominó el estado de egreso vivo de los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Casanoba I, Santos R, Lillo M. Historia y Evolución de la Ventilación Mecánica. En Manual de Ventilación Mecánica para Enfermería. SERAM. 2017[acceso:12/12/2020]; 6(20):2016-20. Disponible en: <https://fcsalud.ua.es/es/portal-de-investigacion/documentos/monografias-libros-y-capitulos-2016/historia-y-evolucion-de-la-ventilacion-mecanica.pdf>
2. Elias-Sierra R, Elias-Armas K, Pérez-Capdevila J, Vargas-Alonso R. Factores relacionados con la mortalidad por neumonía asociada a la ventilación mecánica en adultos mayores. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2018[acceso:12/12/2020];43(5). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1492>

3. Alvarado A. Características Clínicas Epidemiológicas. Microbiológicas, asociadas a Mortalidad de Neumonía Intrahospitalaria en el Hospital del Callao durante los años 2012-2017. *IntraMed*. 2017[acceso:12/12/2020];7(5):1300-10. Disponible en: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/1300>
4. OMS. Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica. *Info Internacional*. 2015[acceso:12/12/2020];15(3):200-5. Disponible en: https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=EAlaIqobChMlZLV15nP7QIVp4taBR3zuAN4EAAYASAAEgKSYfD_BwE
5. But A, Yetkin MA, Kanyilmaz D, Aslaner H, Bastug A, Aypak A, *et al*. Analysis of epidemiology and risk factors for mortality in ventilator-associated pneumonia attacks in intensive care unit patients. *Turk. J. Med. Sci*. 2017[acceso:12/12/2020];47:812-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28618727/>
6. Liu Y, Di Y, Fu S. Risk factors for ventilator-associated pneumonia among patients undergoing major oncological surgery for head and neck cancer. *Front. Med*. 2017[acceso:12/12/2020];11:239-46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28493197/>
7. Pedroso RM. Neumonía asociada a la ventilación mecánica artificial. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias*. 2019[acceso:12/12/2020];18(3). Disponible en: <http://www.revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/592>
8. Forel JM, Voillet F, Pulina D, Gacouin A, Perrin G, Barrau K, *et al*. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit. Care*. 2012[acceso: 12/12/2020]; 16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22524447/>
9. Ali HS, Khan FY, George S, Shaikh N, Al-Ajmi J. Epidemiology and outcome of ventilator-associated pneumonia in a heterogeneous ICU population in Qatar. *BioMed Research International*. 2016. [acceso: 12/12/2020];2016:[8páginas] Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/8231787/>
10. Sudulagunta SR, Murthy LS, Raja SKB, *et al*. Ventilator associated pneumonia- Clinical profile, comorbidities and prognosis. *J. Evolution Med. Dent. Sci*. 2016[acceso:12/12/2020];5(94):6953-8. Disponible en: https://www.jemds.com/data_pdf/L.Sreenivasa%20Murthy.pdf

11. Martínez Rodríguez I, Rojas Borroto CA, Pérez Estrada FA, Rodríguez Castro E, Martín Pérez N, Moronta Enrique A. Incidencia de infección relacionada con el cuidado sanitario en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital Morón. Año 2012. MEDICIEGO. 2015[acceso:12/12/2020];21(1). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2015/mdc151c.pdf>
12. Garay Z, Vera A, Pitta N, Bianco H, Ayala C, Almada P, de Cuellar CM. Impacto de las neumonías asociadas a la ventilación mecánica en la mortalidad en una unidad de cuidados intensivos adultos. Revista Cubana de Medicina Tropical. 2018[acceso:12/12/2020];13(1):24. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1996-36962018000100024&lng=es&nrm=iso&tlng=es
13. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, *et al.* Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america and the american thoracic society. Clin. Infect. Dis. 2016[acceso:12/12/2020];63:e61-e111. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27418577/>
14. Martin-Loeches I, Rodriguez AH, Torres A. New guidelines for hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia. Curr. Opin. Crit. Care. 2018[acceso:12/12/2020];24:347-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30063491/>
15. Ferrer M, Torres A. Epidemiology of ICU-acquired pneumonia. Current opinion in critical care. 2018[acceso:12/12/2020];24(5):325-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22524447/>

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Donel González Díaz: Investigación, redacción, revisión y edición del borrador original.



Carlos Gabriel Velasco Taipicaña: Conceptualización, investigación, curación y conservación de datos. Visualización y redacción del borrador original. Gestión de las referencias bibliográficas.

Sergio Fernández García: Conceptualización, investigación y metodología. Revisión del borrador original.

Drialis Díaz Garrido: Investigación, metodología, curación y análisis de datos. Gestión de las referencias bibliográficas.

Hilev de las Mercedes Larrondo Muguercia: metodología, curación y análisis de datos. Gestión de las referencias bibliográficas.

Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del artículo.