

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE GRANMA

Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes

Bayamo, Granma

Empleo de minería de datos para predecir la discapacidad moderada a grave por migraña

Employment of data mining to predict moderate to severe migraine disability

MsC. Enf. Infec. Andrés José Quesada Vázquez.

Hospital General Universitario Carlos M. de Céspedes. Bayamo, Granma. Cuba.

RESUMEN

La migraña ocupa el primer lugar como causa de discapacidad entre las enfermedades neurológicas, es la tercera causa de discapacidad en la población de menos de 50 años y la séptima causa de años de vida vividos con discapacidad en el mundo. Se realizó este estudio para construir algoritmos diagnósticos autovalidados que permitieran predecir con exactitud aceptable la aparición de discapacidad moderada a grave por migraña. Se aplicaron técnicas de minería de datos a la base de datos con la información de los 505 pacientes con migraña diagnosticados en el estudio transversal multicéntrico del proyecto de cefaleas Bayamo. Se emplearon siete algoritmos (JRip, NNge, J48, Id3, *Naive Bayes*, *Bayesian Logistic Regression* e IBk) pertenecientes a varios paradigmas de la inteligencia artificial. Los algoritmos JRip y J48 predijeron el riesgo de desarrollar la discapacidad moderada a grave por migraña a 93.7 % y 91.8 % de los pacientes respectivamente; con un área bajo la curva ROC de 0,899 y 0.920. El factor más importante lo constituyó haber tenido más de 20 días con cefalea en los últimos tres meses, le siguieron en orden de importancia, la mala calidad del sueño y las cefaleas coexistentes. Se concluyó que el árbol de toma de decisiones y las reglas de decisión permitieron predecir el riesgo de desarrollar discapacidad moderada a grave por migraña.

Palabras clave: trastornos migrañosos, migraña con aura, predicción, minería de datos, personas con discapacidad.

ABSTRACT

Migraine occupies the first place as a cause of disability among neurological diseases, it is the third cause of disability in the population under 50 years old and the seventh cause of years of life lived with disability in the world. This study was made to build self-validated diagnostic algorithms that allow the prediction of moderate to severe disability due to migraine with acceptable accuracy. Data mining techniques were applied to the database with the information of the 505 patients with migraine diagnosed in the multicenter cross-sectional study of the Bayamo headache project. Seven algorithms (JRip, NNge, J48, Id3, *Naive Bayes*, *Bayesian Logistic Regression* and IBk) belonging to several paradigms of artificial intelligence were used. JRip and J48 algorithms predicted the risk of developing moderate to severe migraine disability to 93.7 % and 91.8 % of patients respectively; with an area under the ROC curve of 0.899 and 0.920. The most important factor was having had more than 20 days with headache in the last three months, followed in order of importance, the poor quality of sleep and coexisting headaches. It was concluded that the decision-making tree and the decision rules allowed us to predict the risk of developing moderate to severe disability due to migraine

Key words: migraine disorders, migraine with aura, trends, data mining, disabled person.

INTRODUCCIÓN

La migraña es una cefalea primaria recurrente crónica que afecta entre el 10 % y 18 % de la población mundial, ocupa el séptimo lugar entre las enfermedades más frecuentes del mundo y tiene un gran impacto socioeconómico, determinado tanto por la importante afectación laboral que ocasiona como por los elevados costes que produce en los sistemas de salud.¹⁻³

La migraña es una enfermedad agobiante tanto para el que la padece, para su familia y para la sociedad en general, ocupa el primer lugar como causa de discapacidad entre las enfermedades neurológicas, es la tercera causa de discapacidad en la población de menos de 50 años y la séptima causa de años de vida perdidos por discapacidad en el mundo.^{1, 4}

A pesar de la elevada prevalencia y de las graves consecuencias que tiene en la vida de los enfermos, la migraña es una entidad poco atendida por la gran mayoría de los sistemas de salud en el mundo,⁵ los factores asociados con el grado de discapacidad por esta enfermedad se han estudiado poco y no existen instrumentos que permitan predecir con exactitud aceptable la aparición de discapacidad por migraña en un paciente dado.

La minería de datos se define como el análisis de grandes conjuntos de datos observacionales a fin de encontrar relaciones insospechadas y sintetizar los datos en formas nuevas que resulten entendibles y útiles para el propietario de los datos;⁶ es por esto que los algoritmos de aprendizaje automatizado pueden ser usados como eficientes herramientas para el análisis de bases de datos y la extracción del conocimiento de su clasificación para resolver nuevos problemas de un dominio determinado.

La minería de datos se ha empleado en varios aspectos relacionados con la migraña, como la identificación de genes susceptibles,⁷ la identificación de pacientes con migraña a partir de datos administrativos⁸ y la construcción de modelos de predicción de los ataques de migraña a partir de datos ambulatorios (temperatura de la piel, actividad electrodérmica, ritmo cardíaco y oximetría de pulso) recogidos de manera automática.⁹ Basado en lo expresado anteriormente, la presente investigación tiene como objetivo crear algoritmos diagnósticos autovalidados que permitan predecir con exactitud aceptable la aparición de discapacidad moderada a grave por migraña.

MÉTODO

Diseño metodológico

Entre los años 2007 y 2009 se desarrolló en el municipio de Bayamo en la provincia Granma la primera fase del proyecto de cefaleas Bayamo, consistente en un estudio transversal multicéntrico, que permitió identificar 505 pacientes con migraña en la población de 18 años y más perteneciente a los policlínicos Bayamo Oeste y Comandante Pedro Soto Alba,¹⁰ los pacientes se diagnosticaron basados en los criterios de la segunda clasificación de la Sociedad Internacional de Cefaleas (SIC),¹¹ se caracterizaron epidemiológica y clínicamente y se definió su grado de discapacidad en relación con la migraña mediante la aplicación del cuestionario MIDAS.¹²

A la base de datos con la información el 100 % de los pacientes diagnosticados durante el estudio transversal se le aplicaron técnicas de minería de datos, las que forman parte del procedimiento de descubrimiento de conocimientos en bases de datos, conocido internacionalmente como proceso KDD¹³ (del inglés *Knowledge discovery in databases*).

PREPROCESAMIENTO DE LOS DATOS

La base de datos original, creada con el paquete estadístico SPSS® se exportó a formato de Excel para facilitar la manipulación de la misma; se eliminaron las variables que no aportaban información válida o que su información había sido recodificada para crear variables nominales y ordinales y así facilitar el proceso de construcción de modelos y de interpretación de los datos.

Se seleccionaron 21 variables explicativas, las cuales se identifican en el lenguaje KDD como "atributos": sexo {1: masculino, 2: femenino}, procedencia {1: urbana, 2: rural}, estado civil {1: sin pareja estable, 2: con pareja estable}, ingestión de café {1: si, 2: no}, hábito de fumar {1: si, 2: no}, ingestión de alcohol {1: si, 2: no}, náuseas {1: si, 2: no}, vómitos {1: si, 2: no}, fotofobia {1: si, 2: no}, fonofobia {1: si, 2: no}, ansiedad patológica (evaluada mediante la escala de ansiedad patológica) {1: si, 2: no}, depresión (evaluada mediante el inventario de Beck) {1: si, 2: no}, mala calidad del sueño (evaluado mediante la determinación del índice de Pittsburg) {1: si, 2: no}, cefaleas coexistentes {1: si, 2: no}, intensidad del dolor (evaluada mediante la pregunta B del cuestionario MIDAS) {1: ≥ 6 , 2: <6 }, días con cefalea en los últimos 3 meses (evaluada mediante la pregunta A del cuestionario MIDAS) {1: ≥ 20 , 2: < 20 }, nivel escolar universitario {1: si, 2: no}, trabajo intelectual {1: si, 2: no}, edad en años cumplidos {1: ≤ 40 años, 2: >40 años}, edad de inicio de la cefalea {1: ≤ 14 años, 2: > 14 años}, abuso de medicamentos {1: si, 2: no}, y una variable dependiente (discapacidad moderada a grave, {1: si, 2: no}), identificada como "clase". La base de datos fue exportada a un formato de texto delimitado por tabuladores y de ahí transformada en un archivo ARFF (del inglés *Attribute Relationship File Format*) como preparación para el uso del software WEKA 3.6.1 (del inglés *Waikato Environment for Knowledge Analysis*).⁶

MINERÍA DE DATOS

Reducción de datos

A través de la herramienta WEKA se seleccionaron los atributos más relevantes. Para la selección del subconjunto de atributos se eligió como evaluador al algoritmo CfsSubsetEval, el método de búsqueda que se empleó fue *Exhaustive Search* y el modo de selección de los atributos fue el de validación cruzada decuplicada (en este método el 90 de los datos se emplea para entrenamiento, o creación de modelos y el 10 % restante para la autovalidación; el proceso se repite 10 veces de forma tal que cada caso participa una vez como entrenamiento y otra en el grupo de validación). Este proceso dio como

resultado que de los 22 atributos iniciales que incluyeron la clase, quedaron seleccionados solo 8: náuseas, fonofobia, ansiedad patológica, depresión, mala calidad del sueño, cefalea coexistente, abuso de medicamentos y más de 20 días con cefalea en los últimos tres meses, manteniendo la clase para los próximos pasos.

SELECCIÓN DE LA FUNCIÓN DE MINERÍA DE DATOS

Se seleccionó la función de predicción pues se tiene bien definido cual es la clase y el objetivo primordial de la investigación es predecir el riesgo de sufrir discapacidad moderada a grave teniendo en cuenta los factores de riesgo que presentan los pacientes y sus relaciones.

SELECCIÓN DE LOS ALGORITMOS A EMPLEAR

Se emplearon siete algoritmos pertenecientes a varios paradigmas de la inteligencia artificial: ⁶ algoritmos para identificar reglas de decisión (JRip y NNge), algoritmos para creación de arboles de predicción (J48 e Id3), algoritmos basados en técnicas bayesianas (Naive Bayes y Bayesian Logistic Regression) y algoritmos basados en instancias u holgazanes (IBk). Los algoritmos finalmente seleccionados fueron el árbol de decisiones J48 (algoritmo clasificador que genera un árbol de decisión, lo que permite extraer reglas de predicción para todas las clases, teniendo en cuenta atributos que pueden estar presentes o no indistintamente para cada clase) y el generador de reglas de decisión JRip, debido a que alcanzaron los mejores resultados predictivos y una excelente área bajo la curva. Para todos estos algoritmos en las opciones de prueba se utilizó el método de validación cruzada decuplicada.

RESULTADOS

En la figura 1 se observa que el algoritmo J48 generó un árbol de decisión de tamaño 51: 25 nodos y 26 hojas (reglas), de ellas 13 para la clase 1 (con discapacidad moderada a grave por migraña) y 13 para la clase 2 (sin discapacidad moderada a grave por migraña). Este algoritmo clasificó correctamente 464 instancias de 505 (91.8 %), con un error absoluto medio de 0.105 y un área debajo de la curva para ambas clases de 0.920, una tasa de positivos verdaderos 0,848 y 0,949 para las clases 1 y 2 respectivamente y precisión adecuada tanto para la clase 1 (0,877) como para la clase 2 (0,936).

dolor, entonces tiene una probabilidad del 100 % de tener discapacidad moderada a grave por migraña.

Tabla. Reglas de decisión obtenidas mediante el algoritmo JRip.

Regla de decisión	Prob*
Si (>20 días con cefalea = 1) y (Mala calidad del sueño = 1) y (Cefalea coexistente = 1) y (Abuso de medicamentos = 1) Entonces Clase=1	1,0
Si (>20 días con cefalea = 1) y (Depresión = 1) y (Cefalea coexistente = 1) y (Náuseas = 1) y (Ansiedad = 2) Entonces Clase=1	1,0
Si (>20 días con cefalea = 1) y (Ansiedad = 1) y (Cefalea coexistente = 1) y (Náuseas = 1) y (Mala calidad del sueño = 2) Entonces Clase=1	1,0
Si (Mala calidad del sueño = 1) y (>20 días con cefalea = 1) y (Cefalea coexistente = 1) y (Depresión = 1) y (Fonofobia = 2) Entonces Clase=1	1,0
Si (Mala calidad del sueño = 1) y (>20 días con cefalea = 1) y (Fonofobia = 1) y (Abuso de medicamentos = 1) Entonces Clase=1	1,0
Si (Fonofobia = 1) y (>20 días con cefalea = 1) y (Ansiedad = 1) y (Náuseas = 2) Entonces Clase=1	1,0
Si (Mala calidad del sueño = 1) y (Cefalea coexistente = 1) y (Náuseas = 1) y (>20 días con cefalea = 2) Entonces Clase=1	1,0
Si (>20 días con cefalea = 1) y (Fonofobia = 1) y (Depresión = 1) y (Cefalea coexistente = 1) y (Náuseas = 2) Entonces Clase=1	1,0
Si (>20 días con cefalea = 1) y (Fonofobia = 1) y (Ansiedad = 1) y (Cefalea coexistente = 1) Entonces Clase=1	0,83
Si (>20 días con cefalea = 1) y (Fonofobia = 1) y (Ansiedad = 1) y (Depresión = 2) y (Mala calidad del sueño = 1) Entonces Clase=1	1,0
Si (>20 días con cefalea = 1) y (Fonofobia = 1) y (Cefalea coexistente = 1) y (Mala calidad del sueño = 2) y (Abuso de medicamentos = 2) Entonces Clase=1	0,80
Si (>20 días con cefalea = 1) y (Ansiedad = 1) y (Abuso de medicamentos = 1) y (Depresión = 2) y (Mala calidad del sueño = 1) Entonces Clase=1	1,0
Si (Depresión = 1) y (Abuso de medicamentos = 1) y (Cefalea coexistente = 1) y (Ansiedad = 1) Entonces Clase=1	1,0
Si (>20 días con cefalea = 1) y (Mala calidad del sueño = 1) y (Depresión = 2) y (Náuseas = 2) Entonces Clase=1	1,0
Si (>20 días con cefalea = 1) y (Depresión = 1) y (Fonofobia = 1) y (Mala calidad del sueño = 2) y (Náuseas = 2) Entonces Clase=1	1,0
Si (Náuseas = 1) y (Ansiedad = 1) y (>20 días con cefalea = 1) y (Abuso de medicamentos = 1) Entonces Clase=1	0,70
Si (Depresión = 1) y (Fonofobia = 1) y (Mala calidad del sueño = 2) y (Náuseas = 1) y (Cefalea coexistente = 2) y (Ansiedad = 1) Entonces Clase=1	1,0
Si (>20 días con cefalea = 1) y (Mala calidad del sueño = 1) y (Ansiedad = 1) y (Náuseas = 1) y (Fonofobia = 2) Entonces Clase=1	1,0
Si no se cumplen esas condiciones, entonces Clase=2	0,96

Instancias clasificadas correctamente: 473- 93.7 %

Instancias clasificadas incorrectamente: 32- 6.3 %

Estadístico Kappa: 0,8447

Número de reglas generadas: 19

Área Bajo la curva ROC: 0,899

*Probabilidad

DISCUSIÓN

En esta investigación se obtuvieron, mediante técnicas de minería de datos, dos herramientas autovalidadas útiles para predecir la discapacidad moderada a grave por migraña, de interpretación sencilla, fáciles de aplicar, que permiten con una exactitud adecuada hacer predicciones sobre la aparición de grados altos de discapacidad y en consecuencia de grandes necesidades de tratamiento en un paciente dado. Tanto el árbol de toma de decisiones obtenido mediante el algoritmo J48 como las reglas de decisión obtenidas mediante el algoritmo JRip tuvieron tasas elevadas de positivos verdaderos para ambas clases, por lo que la probabilidad de que clasifiquen erróneamente a pacientes con discapacidad mínima a ligera dentro del grupo de pacientes con discapacidad moderada a grave es muy baja.

Es importante destacar que, aunque los algoritmos empleados no permiten identificar el valor exacto de cada uno de los factores de riesgo de discapacidad, las herramientas obtenidas son adecuadas ya que se basan en las complejas interacciones que se producen entre dichos factores, llegan, en el caso del algoritmo J48 a establecer relaciones jerárquicas entre ellos. La posición de las variables en el árbol está en relación con la importancia que se ha dado en la literatura internacional a determinados factores vinculados a la discapacidad por migraña como la cantidad de días con cefalea en los últimos tres meses,¹⁴ la mala calidad del sueño,¹⁵ las cefaleas coexistentes,¹⁶ la fonofobia¹⁷ y la depresión,¹⁸ entre otros.¹⁹⁻²¹

Las herramientas propuestas tienen varias ventajas: son simples y de fácil aplicación, están constituidas por ocho parámetros clínicos, fáciles de obtener en cualquier nivel del sistema nacional de salud donde se encuentre el paciente y poco costosos; por otra parte, estas herramientas se derivan del análisis de los datos de 505 pacientes con migraña diagnosticados en un entorno poblacional, por lo que sus resultados se pueden extrapolar al resto de los pacientes con migraña de Cuba. Es importante señalar que es necesario comprobar la utilidad clínica de ambos instrumentos en otras poblaciones de pacientes migrañosos y demostrar su efectividad y eficiencia.

La ausencia en la literatura nacional y extranjera de escalas de predicción del riesgo de discapacidad por migraña impidió la comparación con la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el costo económico de las herramientas propuestas.

Se concluye que, en la presente investigación, mediante la aplicación de técnicas de minería de datos se obtuvieron un árbol de toma de decisiones y reglas de decisión que permitieron predecir el riesgo de desarrollar discapacidad moderada a grave por migraña.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baigi K, Stewart WF. Headache and migraine: a leading cause of absenteeism [Internet]. En: Lotti M, Bleecker ML, eds. Handbook of Clinical Neurology. [s.n.]: Elsevier; 2015. Vol. 131.p. 447-63. (3rd series). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444626271000251?via%3Dihub>.
2. Global Burden Disease 2015, Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet [Internet]. 2016 [citado 10 Dic 2016]; 388:1545–602. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5055577/pdf/main.pdf>.
3. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. J Headache Pain [Internet]. 2016 [citado 15 Feb 2017]; 17:104. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186%2Fs10194-016-0699-5.pdf>.
4. Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL. Migraine: The seventh disabler. Cephalalgia. 2013; 33(5): 289-90. doi: 10.1177/0333102412473843.
5. Diener HC, Steiner TJ, Tepper SJ. Migraine the forgotten epidemic: development of the EHF/WHA Rome Declaration on Migraine. J Headache Pain. 2006; 7:433–37. doi 10.1007/s10194-006-0349-4.
6. Ange A. Data Mining avec Weka. Projet de Maitrise Génie Informatique. [Internet]. Montréal : Polytechnique Montréal ; 2015 [citado 20 Oct 2016]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/274314023_Data_Mining_avec_Weka.

7. Zhang LM, Dong Z, Yu SY. Migraine in the era of precision medicine. *Ann Transl Med.* [Internet]. 2016 [citado 20 Dic 2016]; 4(6):105. Disponible en: <http://atm.amegroups.com/article/view/9616/10256>.
8. van Walraven C, Colman I. Migraineurs were reliably identified using administrative data. *J of Clin Epidemiol* [Internet]. 2016. [citado 10 Dic 2016]; 71: 68e75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.09.007>.
9. Pagán J, De Orbe MI, Gago A, Sobrado M, Risco-Martín JL, Vivancos Mora J, et al. Robust and accurate modeling approaches for migraine per-patient prediction from ambulatory data. *Sensors* [Internet]. 2015. [citado 10 Dic 2016]; 15: 15419-15442. doi: 10.3390/s150715419.
10. Quesada Vázquez AJ, Contreras Maure LJ, Pérez Joa AS, Mendoza Acosta O, Álvarez Aliaga A, Frómeta Guerra A. Prevalencia y características clínico epidemiológicas de la migraña en Bayamo. *Multimed* [Internet]. 2017 [citado 14 Ago 2017]; 21(4): 414-29. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/download/557/914>.
11. Headache Classification Subcommittee of the IHS. The internacional classification of headache disorders, 2nd ed. *Cephalalgia* [Internet]. 2004 [citado 21 Nov 2005]; Suppl 1: S24. Disponible en: http://journals.sagepub.com/toc/cepa/24/1_suppl.
12. Lipton RB, Steward WF, Sawyer J, Edmeads JG. Clinical utility of an instrument assessing migraine disability. The Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache* [Internet]. 2001 [citado 10 Ene 2016]; 41:854-61. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1526-4610.2001.01156.x/pdf>.
13. Timarán Pereira SR, Hernández Arteaga I, Caicedo Zambrano SJ, Hidalgo Troya A, Alvarado Pérez JC. El proceso de descubrimiento de conocimiento en bases de datos [Internet]. En: Descubrimiento de patrones de desempeño académico con árboles de decisión en las competencias genéricas de la formación profesional. Bogotá: Ediciones Universidad Cooperativa de Colombia; 2016. p. 63-86. [citado 11 Nov 2016]. Disponible en: <http://ediciones.ucc.edu.co/index.php/ucc/catalog/book/36>.
14. Shaik MM, Hassan NB, Tan HL, Gan SH. Quality of life and migraine disability among female migraine patients in a tertiary hospital in Malaysia. *Biomed Res Int* [Internet].

2015 [citado 30 Dic 2016]; 2015: 523717. Disponible en:

<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/523717/>.

15. Walters AB, Hamer JD, Smitherman TA. Sleep disturbance and affective comorbidity among episodic migraineurs. *Headache* [Internet]. 2014 [citado 10 Ene 2016]; 54(1):116-24. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.12168/pdf>.

16. Ashina S, Bendtsen L, Lyngberg AC, Lipton RB, Hajiyeva N, Jensen R. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: A population study. *Cephalalgia*. 2015; 35(3):211-9. doi: 10.1177/0333102414535110.

17. Garza I, Schwedt TJ, Robertson CE, Smith JN. Headache and Other Craniofacial Pain. En: Daroff RB, Mazziotta JC, Jankovic J, Pomeroy SL, eds. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*, 7th ed. [Internet]. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016. p. 1686-1719 [citado 10 Dic 2016]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323287838001034>.

18. Bakar NA, Tanprawate S, Lambru G, Torkamani M, Jahanshahi M, Matharu M. Quality of life in primary headache disorders: a review. *Cephalalgia*. 2016; 36(1): 67-91. doi: 10.1177/0333102415580099.

19. Neves Da Silva A, Lake III AE. Clinical Aspects of Medication Overuse Headaches. *Headache* [Internet]. 2014 [citado 10 May 2016]; 54(1): 211-7. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.12223/full>.

20. Cámara Lemarroy CR, Rodríguez Gutierrez R, Monreal Robles R, Marfil Rivera A. Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 [citado 30 Ene 2017]; 22(36):8149-60. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i36/8149.htm>.

21. Zebenholzer K, Lechner A, Broessner G, Lampl C, Luthringshausen G, Wuschitz A, et al. Impact of depression and anxiety on burden and management of episodic and chronic headaches – a cross-sectional multicentre study in eight Austrian headache centres. *J Headache Pain* [Internet]. 2016 [citado 10 Ene 2016]; 17:15. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s10194-016-0603-3>.

Recibido: 21 de octubre de 2017.

Aprobado: 17 de noviembre de 2017.

Andrés José Quesada Vázquez. Hospital General Universitario Carlos M. de Céspedes.
Bayamo. Granma, Cuba. Email: andresquesada2012@gmail.com