Fluctuaciones de la carga viral y CD4 en pacientes con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida que acuden al Hospital Regional de Coronel Oviedo - PRONASIDA de enero a diciembre del 2023

Fluctuations in viral load and CD4 in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome, who attend the Regional Hospital of Coronel Oviedo - PRONASIDA from January to December - 2023

Yadhira Pilar Villar Cantero[1], Ruth Johana Velázquez Giménez[1]
Claudio Penayo[1], Ronaldo L. Rodas Jara[2]

Articulo de Revisión

Resumen

El virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es una enfermedad grave que deteriora gradualmente el sistema inmunitario dejándolo incompetente y relativamente bajo, esto ocasiona que el cuerpo tenga dificultades para combatir infecciones, esto puede llevar al Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (Sida) el cual ocurre en la etapa final del VIH. La investigación tiene como objetivo analizar las fluctuaciones de la carga viral y CD4 en pacientes con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (Sida) del Hospital Regional Coronel Oviedo - PRONASIDA en el periodo de enero a diciembre del 2023. El trabajo investigativo está diseñado con un enfoque cuantitativo, retrospectivo, de corte transversal, el nivel de conocimiento es descriptivo y no experimental, la técnica utilizada fue la recopilación y análisis documental. 52 pacientes participaron en esta investigación al cumplir con los criterios de inclusión, con mayor frecuencia se observa en el rango de edad entre 29 a 38 años con un (30,77%), en la tasa de distribución según sexo es más elevada en la población de hombres con un (69,2%) que en mujeres, los diagnosticados fueron en su mayoría proveniente de Coronel Oviedo con un (25,00%) y con relación a los monitoreos realizados los resultados retrospectivo de la carga viral el (92,31%) de los pacientes tenían una superior a 200 copias/ml y la cifra del CD4 el (65,4%) tenían un valor menor a 200 cel/mm3. Duran-

Abstract

Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a severe disease that gradually deteriorates the immune system, rendering it incompetent and relatively low, which causes the body to struggle in combating infections. This can lead to Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), which occurs in the final stage of HIV. This research aims to analyze the fluctuations in viral load and CD4 in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) at Regional Hospital Coronel Oviedo - PRONASIDA during the period from January to December 2023. The investigative work is designed with a quantitative, retrospective, cross-sectional approach. The level of knowledge is descriptive and non-experimental. The technique used was document collection and analysis. 52 patients participated in this research by meeting the inclusion criteria. The most frequently reported incidence was observed in the age range of 29 to 38 years (30,8%). In terms of gender distribution, the rate is higher among men (69,2%) than women. Most diagnosed cases originated from Coronel Oviedo (25,0%). Regarding the monitoring, in the retrospective results of viral load, 92,3% of patients had levels above 200 copies/ml, and for CD4 counts, 65,4% had values below 200 cells/mm3. During follow-up, viral load decreased below 200 copies/ml in 46,2% of cases, and CD4 counts increased above 200 cells/mm3 in 71,2.% of cases, achieving viral suppression. Regarding treatment,

[1.] Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Santa Clara de Asís, Carrera de Bioquímica, Caaguazú-Paraguay
[2.] Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Santa Clara de Asís, Carrera Medicina. Caaguazú- Paraguay
Autor de correspondencia: ronaldo.rodas@mec.gov.py

te el seguimiento, la carga viral disminuyó por debajo de las 200 copias/ml con un (46,15%) y aumento el CD4 por encima de los 200 cel/mm3 con un (71,15%) logrando la supresión viral. Con respecto al tratamiento el 86,5% respondieron adecuadamente, sólo el 3,8% han abandonado y el 9,6% han fallecido. Es crucial el control de la carga viral y los niveles de CD4 para monitorear la evolución del paciente, seguir de cerca el tratamiento ya que muestran una respuesta favorable en la mayoría de los pacientes. Los datos sugieren que el seguimiento adecuado puede ser eficaz en el manejo de la enfermedad en la población estudiada.

Palabras clave: Virus de la Inmunodeficiencia Humana, Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida, PRONASIDA, carga viral, CD4.

86,5% responded adequately, 3,8% abandoned treatment, and 9,6% deceased. Monitoring viral load and CD4 levels is zcrucial for monitoring patient evolution and closely following treatment, as they show a favorable response in the majority of patients studied. The data suggest that appropriate follow-up can be effective in managing the disease in the studied population.

Keywords: Human Immunodeficiency Virus, Acquired Immunodeficiency Syndrome, PRONASIDA, viral load, CD4.

Introducción

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), es una enfermedad grave que deteriora gradualmente el sistema inmunitario dejándolo incompetente, esto ocasiona que el cuerpo tenga dificultades para combatir infecciones, esto puede llevar al Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (Sida) (1). Esta afección se manifiesta en la etapa final de la infección por VIH, cuando el sistema inmunológico está severamente debilitado por el virus, volviendo al cuerpo vulnerable a infecciones y casi incapaz de luchar contra los agentes invasores extraños (2). Los pacientes diagnosticados requieren pruebas como la carga viral, para medir la cantidad de VIH en la sangre, y el recuento de células CD4 que indican la salud inmunológica del paciente (3).

El VIH continúa siendo un desafío de salud pública a nivel global, con 40,4 millones de vidas pérdidas y aproximadamente 39,0 millones de personas viviendo con el virus para finales de 2022, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Este problema afecta a muchas personas de todas las edades, incluyendo a jóvenes y adultos, debido a esta afección muchos individuos padecen; pero, no apelan a los diagnósticos y un tratamiento profesional, lo que reduce la posibilidad de tener una vida saludable a largo plazo (4).

Según estudios realizados en Paraguay, en el año 2023, el programa PRONASIDA tiene como objetivo detectar nuevos casos de la enfermedad. En los últimos años, se ha observado un aumento gradual de nuevos casos de infección por VIH en el país. Según datos preliminares del Informe Epidemiológico de VIH-SIDA (PRONASIDA), se confirmaron 1.399 casos de VIH y 420 personas fueron diagnosticadas con SIDA al momento del diagnóstico. Se observa que el 46.08% de los casos están en el rango de edad de 15 a 29 años, seguido por el grupo de 30 a 44 años con un 34,13%, y el grupo de 45 años en adelante con un 18,30%, los grupos de 0 a 4 años y de 5 a 14 años representan un porcentaje menor con un 0.97% y 0,52% respectivamente. La mayor concentración de nuevos diagnósticos se encuentra en la región en Central 40,18%, seguida por Asunción con un 23,23%, Alto Paraná 10,31%, Itapúa 4,41%, Amambay con un 3,51%, Caaguazú con un 3,21% y Cordillera con un 2,02%. Cabe mencionar, que la mayoría de los casos diagnosticados provienen de la región Central y la Capital. Un total 805 personas comenzaron el tratamiento, que corresponde a 207 mujeres y 599 hombres, de los cuales 57% son HSM (hombres que tienen sexo con hombres) y el 87% de los inicios de tratamientos corresponden a nuevos diagnósticos del 2023 (5).

De acuerdo a datos del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social del Programa Nacional de Control del

VIH/Sida, en Paraguay en el año 2022, acerca de la Situación Epidemiológica del VIH en el país, se registraron 1.519 nuevos casos diagnosticados de VIH, de los cuales 495 personas fueron categorizadas como SIDA. La distribución por grupos de edad mostró que el 52,73% estaba en el rango de 20 a 34 años, mientras que el 0,72% fueron menores de 5 años. En cuanto al género el 71,36% fueron hombres y el 28,64% mujeres. En relación a la tasa de nuevos diagnósticos por Región Sanitaria fue más alta en la Capital (57,21%), seguida por Amambay (33,29%), Misiones (25,86%), Central (24,32%) y Concepción (22,49%). De los 1519 diagnosticados un total de 1260 accedieron al recuento de CD4, siendo 924 hombres, de los cuales el 39.39% se encontraban con un CD4 menor a 200 cel/mL, y de las 336 mujeres que accedieron al recuento el 38.38% presentaron menor a 200 cel/mL. El total de porcentaje de los que accedieron al recuento de CD4 con resultado menor a 200 cel/mL corresponde al 39.29% (6).

Por otro lado, en la ciudad de la Habana, Cuba en el año 2014, un estudio tuvo como objetivo analizar cómo cambian los niveles de linfocitos T CD4 y la carga viral en pacientes con debut del Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y terapia antirretroviral, al inicio y un año después del tratamiento. Se observó que el 90,9% de los casos estudiados eran hombres y 9,1% mujeres, había un predominio de edades entre 35 y 45 años, seguido de los mayores de 50 años con 52,7%. Los valores medios de linfocitos CD4 antes de iniciar el tratamiento fueron de 124 cel /uL y después de un año de tratamiento se encontró un aumento significativo en los niveles de linfocitos CD4 que fue de 262 cel/uL, mientras que la carga viral al inicio del estudio fue de 522.327 cp/uL y un año después transitó a 60.452 cp/uL (7).

Considerando los antecedentes del tema de estudio se aborda los siguientes objetivos a) describir las características sociodemográficas de los pacientes con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida que acuden al Hospital Regional de Coronel Oviedo - PRONASIDA. b) determinar la carga viral y CD4 de los pacientes con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida que acuden al Hospital Regional de Coronel Oviedo - PRONASIDA. c) determinar la cantidad de pacientes con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida que están respondiendo adecuadamente a los tratamientos del Hospital Regional de Coronel Oviedo - PRONASIDA.

Estos objetivos se enmarcan principalmente en las siguientes interrogantes, ¿cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida que acuden al Hospital Regional de Coronel Oviedo - PRONASIDA?, ¿cuál es la carga viral y CD4 de los pacientes con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida que acuden al Hospital Regional de Coronel Oviedo - PRONASIDA?, ¿qué porcentaje de pacientes con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida están respondiendo adecuadamente a los tratamientos del Hospital Regional de Coronel Oviedo - PRONASIDA?

Materiales y métodos

El enfoque de la investigación es cuantitativo, de corte transversal, el alcance de conocimiento es descriptivo (9) y adopta un diseño no experimental (10).

Se estudiaron a 52 pacientes con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida que acuden al Hospital Regional De Coronel Oviedo – PRONASIDA. En el estudio se ha tomado la totalidad de la población que cumple con los criterios de inclusión.

El instrumento utilizado es la matriz de observación documental, que consiste en la obtención de datos de las fichas médicas durante el periodo de enero a diciembre del año 2023, del área de PRONASIDA del Hospital Regional de Coronel Oviedo. El instrumento a utilizar es la matriz observacional.

Una vez recolectada la información se procesa mediante un programa informático como Microsoft Excel, encargado de generar las informaciones obtenidas. Para análisis y discusión adicionales, la información recopilada se muestra en forma de tablas estadísticas y gráficos.

El presente trabajo inició con la aceptación del tema de investigación por el comité de ética de la Universidad Santa Clara de Asís. La recolección de datos se inició después de la aprobación del Director del Hospital Regional de Coronel Oviedo y la Jefa de Docencia, el permiso de la oficina de registros de los pacientes del Área de PRONASIDA que se encuentran en tratamiento y sus respectivos números de historia clínica.

Adicionalmente, se tuvo en cuenta los derechos del autor, parafraseando y mencionando la fuente, evitando de esta forma el plagio. También, todos los datos obtenidos de las historias clínicas se tratan con absoluta confidencialidad y se utilizan exclusivamente con fines de investigación. Solo los investigadores de este estudio tuvieron acceso a la información de los pacientes registrados en el Hospital del programa. En el informe final o resultantes de la investigación no se divulgó información que permita identificar a los pacientes involucrados.

Resultados

En esta primera sección se aborda el objetivo número uno, el cual trata acerca de las características sociodemográficas de los participantes.

Tabla 1. Distribución de rango de edad de pacientes que presentan el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida, que acuden al Hospital Regional de Coronel Oviedo – PRONASIDA en el periodo de enero a diciembre del 2023

Rango de edad	N°	%
18 - 28	12	23.08%
29 - 38	16	30.77%
39 - 48	8	15.38%
49 - 58	9	17.31%
59 - 68	6	11.54%
69 - 78	1	1.92%
Total	**52**	**100.00%**

En la tabla se puede observar las características con relación a la distribución de edad, de 18 a 28 años corresponde al 23,08% (12), 29 entre 38 años con un 30.77% (16) que equivale al grupo con mayor frecuencia, 39 a 48 años con un 15,38% (8), seguido del grupo entre 49 a 58 años es de 17,31% (9), el 59 a 68 años 11,54% (6) y por ultimo 69 a 78 años es de 1,92%.

Tabla 2. Distribución según el sexo de los pacientes con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida que acuden al Hospital Regional de Coronel Oviedo - PRONASIDA, en el periodo de enero a diciembre del 2023

Sexo	N°	%
Masculino	36	69.23%
Femenino	16	30.77%
Total	**52**	**100.00%**

En la segunda tabla se puede observar la distribución porcentual por sexo, el 69.2% (36) de los diagnosticados del 2023 fueron del sexo masculino y el 30,8% (16) de los casos corresponden al sexo femenino.

Tabla 3. Zona de residencia de los pacientes con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida que acuden al Hospital Regional de Coronel Oviedo - PRONASIDA, en el periodo de enero a diciembre del 2023

Procedencia	N°	%
San Jose de los Arroyos	4	7,69%
Coronel Oviedo	13	25,00%
Simon Bolivar	1	1,92%
Cecilio Bez	2	3,85%
R.I 3 Corrales	3	5,77%
Caaguazú	12	23,08%
Repatriación	3	5,77%
Juan E. Estigarribia	9	17,31%
Raúl Arsenio Oviedo	3	5,77%
Tembiaporã	1	1,92%
Ciudad del Este	1	1,92%
Total	52	100,00%

En relación a la zona de residencia de los pacientes del centro de PRONASIDA del Hospital Regional de Coronel Oviedo, se observa la mayor tasa en Coronel Oviedo con 25,00% (13), seguido de Caaguazú 23,08% (12), luego Juan E. Estigarribia 17,31% (9), San José de los Arroyos con un 7,69% (4), R.I 3 Corrales con un 5,77% (3), Repatriación con un 5,77% (3), Raúl Arsenio Oviedo con un 5,77% (3), se registra con menor cantidad en Simón Bolivar 1,92% (1), Tembiaporã con un 1,92% (1) y por último en Ciudad del Este 1,92% (1).

En esta segunda sección, se aborda el objetivo número 2, en el cual trata de los datos retrospectivos y prospectivos de la carga viral y CD4

Tabla 4. Distribución de los resultados retrospectivos de la carga viral de los pacientes con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida que acuden al Hospital Regional de Coronel Oviedo - PRONASIDA, en el periodo de enero a diciembre del 2023

Resultados retrospectivos de la Carga viral	Nº	%
<200 copias/ml	2	3.85%
>200 copias/ml	48	92.31%
Indeterminada	2	3.85%
Total	**52**	**100.00%**

Esta tabla indica que el 92,31% (48) corresponde a las personas que presentan la carga viral elevada mayor a 200 copias/ml en el inicio del tratamiento, el 3,85% (2) corresponde a los que tenían por debajo de las 200 copias/ml y las indeterminadas con un 3,85% (2).

Tabla 5. Distribución de los resultados prospectivos de la carga viral de los pacientes con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida atendida en el Hospital Regional de Coronel Oviedo - PRONASIDA, en el periodo de enero a diciembre del 2023

Resultados prospectivos de la Carga viral	Nº	%
<200 copias/ml	24	46.15%
>200 copias/ml	2	3.85%
No Detectable	19	36.54%
Abandonó	2	3.85%
Óbito	5	9.62%
Total	**52**	**100.00%**

La tabla representa que el seguimiento del tratamiento dio buenos resultados reduciendo el porcentaje de copias con el 46,15% (24) contaban con menos de 200 copias/ml, el 3,85% (2) permanencia con carga viral mayor a 200 copias/ml, el 36,54% (19) eran indetectable su carga viral, dos personas abandonaron su tratamiento que equivale al 3,85% y por último el 9,62% (5) Óbito.

Tabla 6. Distribución de los resultados retrospectivos de CD4 en pacientes con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida que acuden al Hospital Regional de Coronel Oviedo - PRONASIDA, en el periodo de enero a diciembre del 2023

Resultados retrospectivos de CD4	Nº	%
<200 cel/mm3	18	34.62%
>200 cel/mm3	34	65.38%
Total	52	100.00%

En la tabla 6 se puede observar que la mayoría de las personas comenzaron con un CD4 menor a 200 cel/mm3 al inicio del tratamiento con un porcentaje del 65,4% (34) y el 34,6% (18) comenzaron con un CD4 mayor a 200 cel/mm3.

Tabla 7. Distribución según resultados prospectivos de CD4 en los pacientes con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida del Hospital Regional de Coronel Oviedo - PRONASIDA, en el periodo de enero a diciembre del 2023

Resultados prospectivos de CD4	Nº	%
<200 cel/mm3	4	7.69%
>200 cel/mm3	37	71.15%
Abandonó	6	11.54%
Óbito	5	9.62%
Total	**52**	**100.00%**

En esta tabla se representa los resultados prospectivos de CD4 en los pacientes, el 71,15% (37) presentaron un aumento importante de CD4, el 7,69% (4) aun con presencia de menor a 200 cel/mm3 de CD4, un 11,54% (6) abandonaron el tratamiento y el 9,62% (5) corresponde a las personas que Óbito.

En esta última sección se aborda el objetivo número 3, en el cual trata de los datos de respuesta al tratamiento.

Tabla 8. Distribución porcentual de los pacientes con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida que responden adecuadamente al tratamiento del Hospital Regional de Coronel Oviedo - PRONASIDA, en el periodo de enero a diciembre del 2023

Respuesta al Tratamiento	Nº	%
Favorable	45	86.54%
Abandonó	2	3.85%
Óbito	5	9.62%
Total	**52**	**100.00%**

De acuerdo a la distribución se puede examinar que los pacientes en tratamientos del Hospital Regional de Coronel Oviedo - PRONASIDA con un 86,5 % (45) responden adecuadamente, la minoría corresponde al 9.6% (5) fallecidos y por último con el 3,8% (2) abandonaron el tratamiento.

Discusiones y conclusiones

Este estudio trazó como objetivo analizar las fluctuaciones de la carga viral y CD4, en base a cincuenta y dos historias clínicas de pacientes con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en el Hospital Regional de Coronel Oviedo - PRONASIDA en los periodos de enero a diciembre del año 2023. Teniendo en cuenta los resultados principales, se concluye esta investigación, recalcando que los pacientes tienen una carga viral disminuido y el recuento de CD4 aumentado cuando están siguiendo adecuadamente el tratamiento, y cuando no está funcionando tienen la carga viral elevado y la cifra de CD4 muy bajo, eso hace que el sistema inmunitario se encuentre debilitados teniendo poca defensa contra las infecciones.

De la indagación que se realizó en el Hospital Regional de Coronel Oviedo del área de PRONASIDA durante el periodo de enero - diciembre 2023, se evidenció con relación a las características sociodemográficas y clínicas, la mayor parte de los pacientes estudiados con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) que presentan el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), según en el rango de edad con un 30,77% fue con mayor frecuencia en 29 a 38 años y menor frecuencia en pacientes con 69 a 78 años con un 1,92%; según el sexo de los pacientes en este estudio se ve más afectado el sexo masculino al ser más destacado a la hora de padecer dicha enfermedad con un 69,2% de la población y el resto es de la población femenina con un 30,8%. De acuerdo al lugar de procedencia que acuden a la localidad de la V Región Sanitaria el 25,00% corresponde a Coronel Oviedo y le sigue la ciudad de Caaguazú con un 23,08%.

Se evidenció que los resultados retrospectivos de la carga viral de los pacientes se encuentran por encima de las 200 copias/ml en un 92,31%, mientras que los resultados retrospectivos del CD4 se encontraban por debajo de 200 cel/mm3 con un 65,4%. Durante el tratamiento, los resultados prospectivos de la carga viral el 46,15% se encontraban disminuidos; por lo tanto, el 71,15% de los pacientes presentaban CD4 aumentado, haciendo una comparación de los resultados retrospectivos y prospectivos hubo resultados favorables de acuerdo a los datos durante el seguimiento.

Por otra parte, el 86,5% de la población estudiada tuvo un resultado favorable con el tratamiento, sólo el 3,8% abandonaron y el 9,6% fallecieron.

Se puede decir que es crucial el seguimiento y monitoreo de la carga viral y CD4 para el control de la evolución de los pacientes, la eficacia del tratamiento debido a que mantiene la salud de las personas que viven con esta enfermedad y contribuyen a disminuir el riesgo de transmitir a otros, esto se logra reduciendo la cantidad del virus en el cuerpo o llegando a niveles donde la carga viral no es detectable.

Por último, se puede señalar que existen similitudes significativas entre los antecedentes y el marco analítico propuesto. En primer lugar, con respecto al rango de edad en el antecedente (1,2,3) muestran que la incidencia es más frecuente en individuos de 20 a 35 años. Además, el desglose de los casos reportados según sexo una mayor prevalencia es en hombres y menor en mujeres. Ambos contextos indican que los pacientes presentan niveles elevados de carga viral y recuento bajos de CD4 al inicio del tratamiento; sin embargo, con el seguimiento del tratamiento conduce consistentemente a la reducción de la carga viral y aumento del CD4, como se documenta tanto en los antecedentes y el marco analítico presentado.

Conflicto de interés: Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Fuente de financiación: Financiación propia

Referencias

1. Frutos C, Aquino N, Amado D, Ferreira M, Díaz Reissner C. Quality of Life in Patient with HIV in the Medical Clinic, Central Hospital-Institute of Social Welfare Paraguay-2015. Revista del Instituto de Medicina Tropical [Internet]. 2016 Nov 14 [cited 2020 Dec 11];11(1):10–21. Available from: http://www.sidastudi.org/resources/inmagic-img/DD37161.pdf

2. VIH. Sistema Inmunológico. [citado el 3 de abril de 2024]; Disponible en: https://medlineplus.gov/spanish/hiv.html

3. Recuento de linfocitos CD4. Medlineplus.gov. [citado el 15 de abril de 2024], Disponible en: https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/recuento-de-linfocitos-cd4/

4. VIH y sida. OMS. [citado el 15 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids

5. VIH: Paraguay detectó nuevos casos. Gov.py. 2024 [citado el 4 de abril de 2024]. Disponible en: https://dgvs.mspbs.gov.py/vih-paraguay-detecto-cerca-de-1400-nuevos-casos-casi-la-mitad-son-jovenes-de-entre-15-y-29-anos/

6. Gov.py. [citado el 5 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.mspbs.gov.py/dependencias/pronasida/adjunto/252034-INFORMEEPIDEMIOLOGICOVIH2022.pdf

7. Hernández Requejo D, Pérez Ávila J, Carr Pérez A. Linfocitos TCD4+ y carga viral en pacientes con debut de sida que reciben tratamiento antirretroviral. Rev cuba investig. bioméd. 2014 [citado el 13 de abril de 2024]; Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-03002014000300006&script=sci_arttext&tlng=en

8. Metodología de la Investigación. Sld.cu. [citado el 25 de abril de 2024]. Disponible en: https://instituciones.sld.cu/ihi/metodologia-de-la-investigacion/

9. Gestiopolis.com. [citado el 25 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.gestiopolis.com/tipos-estudio-metodos-investigacion/

10. Edu.ni. [citado el 25 de abril de 2024]. Disponible en: https://repositorio.unan.edu.ni/12168/1/100795.pdf